



ÖNSZERVEZŐDŐ AMFIFILIKUS OLIGOMEREK

doktori (PhD) értekezés

Szöllősi László Zsolt

Témavezető:

Dr. Zsuga Miklós

egyetemi tanár

a kémia tudomány doktora

Debreceni Egyetem
Alkalmazott Kémiai Tanszék
Debrecen, 2008.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémiai Doktori Iskola Makromolekuláris és Felületi Kémia programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2008.09.01.

Szöllősi László Zsolt

Tanúsítom, hogy Szöllősi László Zsolt doktorjelölt 2002–2005 között a fent megnevezett Doktori Iskola Makromolekuláris és Felületi Kémia programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2008.09.01.

Dr. Zsuga Miklós
egyetemi tanár

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek Dr. Zsuga Miklósnak, a DE Alkalmazott Kémiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanárának, aki mind szakmai, mind emberi szempontból hasznos tanácsaival segítségemre volt egész munkám során.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Kéki Sándornak és Dr. Nagy Miklósnak, akikhez a tanszéken végzett munkám során bármilyen szakmai problémával, kérdéssel nyugodtan fordulhattam. Köszönetem fejezem ki Dr. Borda Jenőnek, Dr. Deák Györgynek, Dr. Török Jánosnak valamint Nagy Lajos tanársegédnek a sok hasznos tanácsért, melyeknek nagy hasznát vettem a kísérletes munkák végrehajtásában és mindemellett emberileg is mellettem álltak.

Köszönöm Berzovicz Cecília vegyésztechnikusnak a munkám kísérletes részében való segítséget, hogy az esetenként felmerülő problémákat gyorsan és szakszerűen megoldotta.

Hálával tartozom az Alkalmazott Kémiai Tanszék összes többi munkatársának is, valamint mindazoknak, akik valamilyen formában hozzájárultak e dolgozat elkészítéséhez.

Köszönetemet fejezem ki családomnak a nyugodt légkör biztosításáért, amely nélkül ez a disszertáció nem jöhetett volna létre.

Munkámhoz az anyagi háttérrel az OTKA K-62213 és K-72524, valamint a RET-006/2004 és GVOP-3.2.1.-2004-04-0152/3.0. számú pályázatai biztosították.

Tartalom:

1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés	8
2.1. Felületaktív anyagok	8
2.2. Felületaktív anyagok típusai	14
2.3. Polimerek és felületaktív anyagok karakterizálása	19
2.3.1. Fényszórás fotometria	20
2.3.2. MALDI Tömegspektrometria	31
2.3.3. NMR spektroszkópia	35
2.4. Felületaktív anyagok ipari felhasználása	36
2.5. Célkitűzések	38
3. Kísérleti rész	40
3.1. Felhasznált anyagok	40
3.2. Vizsgálati módszerek	41
3.2.1. Fényszórás fotometria (Light Scattering)	41
3.2.2. ¹ H-NMR	42
3.2.3. MALDI-TOF tömegspektrometria	42
3.2.4. UV-VIS spektroszkópia	43
3.2.5. Méretkiszorításos kromatográfia (SEC)	43
3.2.6. Mintaelőkészítés	44
3.3. Kísérleti módszerek	46
3.3.1. Kritikus micella képződési koncentráció meghatározása	46
3.3.2. Indometacin koncentráció meghatározása	46
3.3.3. Szintézisek	47
4. Eredmények és értékelésük	50
4.1. Neodol minták karakterizálása és önszerveződése	50
4.2. Egy új β-ciklodextrin konjugátum előállítása és önszerveződése	63
4.3. Poliizobutilén-poli-vinil-alkohol önszerveződése és dópolása Indometacinnal	71

5. Összefoglalás	87
6. Summary	89
7. Irodalomjegyzék	91
8. Tudományos közlemények és konferencia részvételek	98
8.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	98
8.2. Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia-részvételek	98

1. Bevezetés

Mindennapi életünkben egyre nagyobb figyelem fordul a különleges tulajdonságokkal rendelkező polimerek felé. A különleges szerkezetű polimerek esetén, ha egy láncon belül két eltérő tulajdonságú polimer részt kapcsolunk össze (pl. hidrofil és hidrofób, ahol a hidrofil csoport lehet, valamilyen poláris makromolekula vagy poláris polimer lánc), akkor poláris és/vagy apoláris oldószerekben a polimer láncok önszerveződésére van lehetőség.

Az olyan típusú vegyületeket, amelyek egy hidrofób és hidrofil részt is tartalmaznak összefoglaló néven felületaktív anyagoknak vagy más néven tenzideknek nevezzük. Sokáig csak a szappanok tartoztak ide, de az utóbbi időben egyre változatosabb tenzidmolekulákat állítottak elő, eljutva egészen az összetett blokk kopolimerekig. Az amfifilikus blokk kopolimerek, egy hidrofil és egy hidrofób blokkból állnak, melyek mind a kutatás, mind a gyakorlati felhasználás szempontjából egyaránt fontosak. Az amfifilikus blokk kopolimerek önszerveződése révén változatos polimer aggregátumok jöhetnek létre vízben vagy szerves oldószerekben.

A polimer molekulában a blokkok összetételétől, természetétől, és az oldószer polaritásától függően, a környezeti paraméterek megfelelő megválasztásával szabályozott szerkezetű micellák, vezikulák, rétegek és hálózatok állíthatók elő.

A kialakuló aggregátumok szerkezetét elsősorban a két blokk aránya határozza meg. Ha ezeknek a blokkoknak a mérete közel azonos, akkor mag-héj típusú micellák képződése várható, de ha a poláris csoport nagysága többszöröse az apoláris blokk méretének, akkor inkább vezikulák képződése a valószínű.

Az önszerveződés fizikai vagy kémia paraméterekkel történő szabályozása alapvető fontosságú, a kívánt szerkezetű anyagok előállításához a nano vagy mikrométeres mérettartományban. Ezek az anyagok az ipar szinte valamennyi területén egyre nagyobb jelentőséggel bírnak. A gyógyszeripar és gyógyszerkutatás is felismerte, hogy az önszerveződő rendszerekkel megvalósítható a gyógyszerhatóanyagok „szállítása”, és az élő szervezetben belüli irányított „célba” juttatása¹⁻⁴. Ezt az irányelvet követve ez a technológia az elmúlt 20 évben nagyon gyorsan fejlődött, mivel alapjaiban változtatja meg a hagyományos terápiás

módszereket, és nyit meg új lehetőségeket a jelenlegi és a jövőbeni gyógyszerhatóanyagok alkalmazásában. A mai terápiás eljárások legnagyobb hátránya, hogy a gyógyszer molekulának végig kell mennie az élő szervezeten, mielőtt eljut a kívánt helyre, és ott kifejti biológiai hatását, ezért sokszor nagyobb mennyiségű hatóanyag bevitele szükséges, a kívánt terápiás hatás eléréséhez. Ezzel szemben, ha a hatóanyagot egy nanostruktúrába „csomagoljuk”, akkor maga a szállító molekula juttatja a kívánt helyre a hatóanyagot, ezzel csökkenthető a bevitt hatóanyag mennyisége azonos terápiás hatás mellett, valamint további nagy előnye, hogy javítja a hatóanyag fizikai karakterisztikáját, beleértve a stabilitást és az oldhatóságot is.

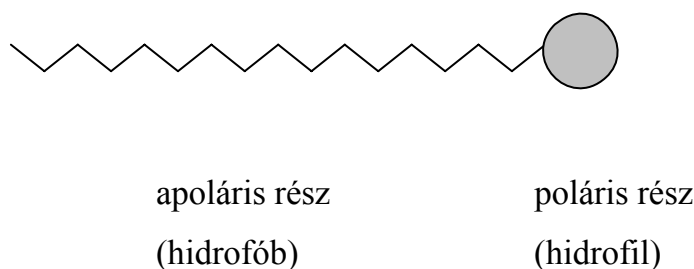
A tenzidek egyik nagy csoportját alkotják a nemionos felületaktív anyagok, melyeket a legnagyobb mennyiségben a tisztítószer, gyógyszer és olajiparban használják. Legszélesebb körben elterjedt nemionos tenzidek, a poli-etilén-oxid bázisú blokk kopolimerek és oligomerek, melyek az ipar és a kutatás számára is a legjelentősebb vegyületek közé tartoznak, de léteznek más, pl. cukor vagy poli-vinil-alkohol bázisú nemionos tenzidek is, speciális felhasználási területekre (elsődlegesen gyógyszer és élelmiszeripari célokra). Ha a hidrofil vagy a hidrofób blokkot nagyméretű cukor vagy ciklodextrin szubsztituensre cseréljük, ebben az esetben is végbemegy a tenzidek önszerveződése poláris és/vagy apoláris oldószerekben, de ekkor nemcsak a képződő aggregátumok használhatóak fel a hatóanyag molekulák „szállítására”, hanem a ciklodextrin molekulák üregei is, ami megteremti a lehetőségét új típusú multifunkciós gyógyszerek előállításának.

A különböző oldószerekben kialakuló aggregátumok mérete és szerkezete határozza meg ezeknek az anyagoknak a felhasználási lehetőségeit, ezért elengedhetetlenül fontos ezeknek az anyagoknak a minél jobb megismerése és karakterizálása.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Felületaktív anyagok

A felületaktív anyagok vagy más néven tenzidek (detergensok) jellegzetesen amfifilikus molekulákból felépülő anyagok. Ezek a molekulák egy viszonylag nagyméretű apoláris és egy vagy több erősen poláris csoportot tartalmaznak⁵ (1. ábra).



1. ábra

Egy tenzidmolekula általános felépítése

A tenzidek kettős természetüknek köszönhetően csak rájuk jellemző oldatokat képeznek és sajátos határfelületi karakterisztikával rendelkeznek.

A legjelentősebb tulajdonságuk az, hogy vizes oldataikban a felületaktív molekulák önszerveződése révén aggregátumokat képeznek ezzel elérve, hogy a molekulák hidrofób részei elkülönüljenek a víztől.

Ennek az önszerveződésnek a következményeként változatos molekuláris szerkezetek jöhetnek létre. Ez függ a tenzid molekula típusától, koncentrációjától és az oldás körülményeitől.

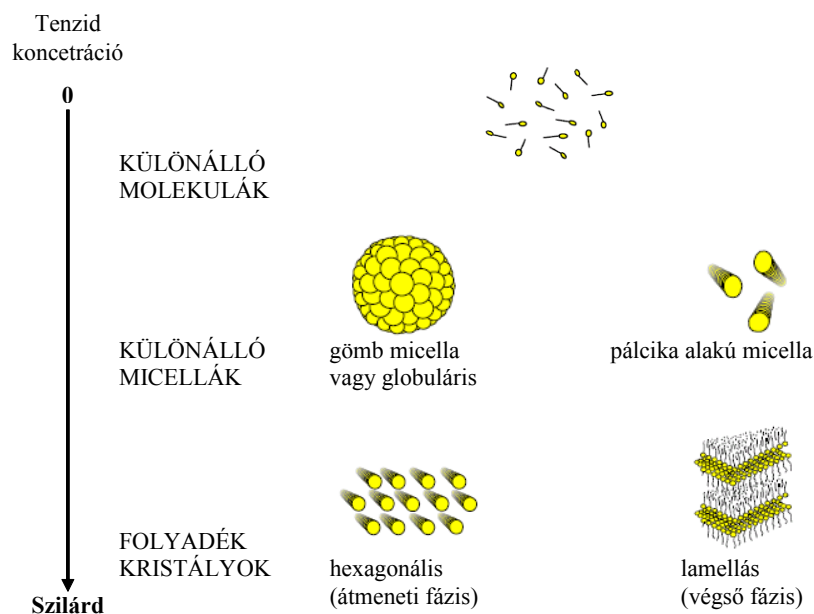
Kis koncentrációk esetén elkülönült molekulák vagy ionok vannak jelen az oldatban. A tenzid koncentrációt növelve a molekulák/ionok koncentrációja egy meghatározott koncentrációig növekszik. E koncentráció fölött gömb alakú vagy gömbszerű (globuláris) aggregátumok jönnek létre, melyeket micelláknak nevezünk.

A tenzid molekulák, melyek tartalmaznak egy hidrofób és egy hidrofil részt, aggregátumokat képeznek vizes oldataiban, melyek lehetnek micellák, vezikulák, micella hálózatok és rétegek. A micellaképződés az adott tenzidre jellemző

koncentrációnál kezdődik, és ezt a koncentrációt kritikus micellaképződési koncentrációnak nevezzük (CMC). A kritikus micella képződési koncentráció fölött a monomer koncentrációja állandó. Ha tovább adagoljuk a detergenst, azzal csak a micella koncentráció növekszik. A micellák létezése egy intenzív, dinamikus egyensúly eredménye, melyben az egyedi molekulák állandóan cserélődnek. A monomer kicserélődési sebessége a micellában nagyon nagy, egy micella átlagos élettartama 1 – 1000 μ s között van⁵.

A tenzid koncentráció további növelésével először a gömbmicellák összekapcsolódnak, pálcika alakú micellákat létrehozva, majd a rendszer mezomorf fázisba jut és folyadékkristályos szerkezeti forma alakulhat ki a micellák között, vagy azok kombinációjával. A két legjelentősebb a hexagonális és a lamellás forma (2. ábra)⁶⁻⁹.

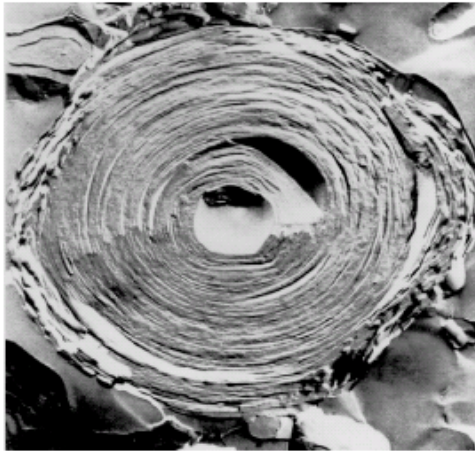
Hexagonális fázisban a pálcika micellák hatszöges rácsszerkezetbe rendeződnek. Ekkor egy nehezen folyó viszkózus gél jön létre. Lamellás fázisban a felületaktív molekulák/ionok sík vagy kettősréteg szerkezetet alakítanak ki, közöttük víz rétegekkel. Ez kevésbé viszkózus folyadékot eredményez, mint a hexagonális szerkezet esetén¹⁰⁻¹⁵.



2. ábra

Tenzid molekulák aggregációja a koncentráció függvényében

Lamellás szerkezetű detergens rendszerben közel gömb alakú hagymahéj szerkezetű, nagyobb átmérőjű micellák alakulnak ki (3. ábra).



3. ábra

Lamellás micella 40 000 szerez nagyításban. Jól láthatóak a váltakozó víz és tenzid rétegek a micellán belül.

A felületaktív anyagok vizes oldatainak egyik jellemző tulajdonsága, hogy képesek növelni a hidrofób (apoláris) anyagok „oldhatóságát” vízben, amelyek egyébként egyáltalán nem vagy nagyon gyengén oldódnának¹⁶⁻¹⁹.

Ezt a folyamatot szolubilizációnak nevezzük. A szolubilizáció során bizonyos koncentrációban mindig jelen van valamilyen tenzid.

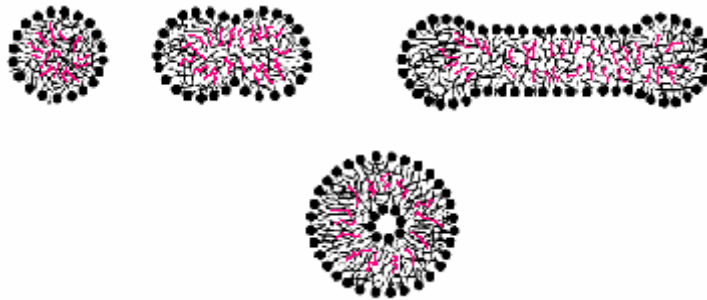
A felületaktív anyagokból kialakuló aggregátumok (micellák/vezikulák) poláris oldószerben (pl. vízben) hidrofób belső „térrel” rendelkeznek, és ez megfelelő mikrokozmoszt biztosít a hidrofób anyagoknak a micella belsejében. Ezért van az, hogy egy hidrofób anyag „oldhatósága” több nagyságrenddel nagyobb, ha felületaktív anyag is jelen van a vízben, mint tenzid nélkül. Az így keletkezett aggregátumok alakja nagyban hasonlít azon tenzid aggregátumokhoz, amelyek nem tartalmazzak apoláris anyagokat.

A szolubilizáló hatás nő a tenzidmolekula nagyságával, így a micella méretével. Növekvő alkilánc-hossz növekvő micella méretet, és ezzel együtt növekvő szolubilizációt is jelent. Nemionos tenzideknél az etilén-oxid-lánc hosszának növelésével csökken a micellák mérete, így szolubilizáló hatása is²⁰.

A szolubilizálandó és a felületaktív anyag szerkezeti tulajdonságaitól függően négy különféle módon helyezkedhet el a szolubilizátum a micellában.

1. Az apoláris szolubilizátum (pl. alifás, cikloalifás és aromás szénhidrogének) molekulái a micellák apoláris belső részében halmozódnak fel.

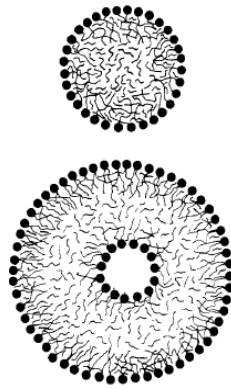
Amennyiben az apoláris szolubilizátum teljes egészében a tenzidmolekula hidrofób szénláncái közé ékelődik, akkor I. típusú szolubilizációról beszélünk, és az így kialakult aggregátumot a megduzzadt aggregátumok osztályába soroljuk (4. ábra). Az így kialakuló aggregátum nagyságát a felületaktív anyag apoláris részének a nagysága és a beépülő szolubilizátum minősége határozza meg.



4. ábra

Apoláris molekulát tartalmazó I. típusú aggregátum sematikus ábrája. A hidrofób molekulák (az ábrán piros színnel jelöltük) a felületaktív anyag apoláris részei közé épülnek be, amely ezáltal megnöveli az így kialakult aggregátum méretét

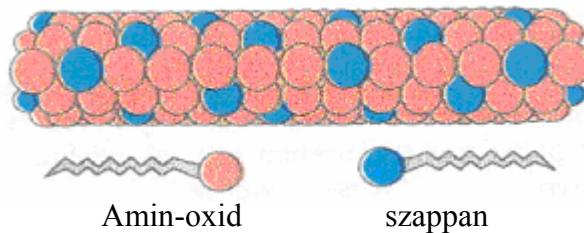
Másik lehetőség, hogy az apoláris szolubilizátum maga hoz létre apoláris környezetet az aggregátum belsejében, és ezt a teret veszik körül a tenzid molekulák apoláris szénláncái (5. ábra). A szolubilizációnak ezt a módját II. típusú szolubilizációnak nevezzük, és az így kialakuló aggregátumot a mikroemulziók osztályába soroljuk. Ebben a szerkezetben az apoláris szolubilizátum jelen van mind a tenzid molekulák apoláris szénláncái között, mind az apoláris szolubilizátum által létrehozott lipofil magban. Az ilyen struktúrákban az apoláris magot a tenzid molekulák héjszerűen veszik körül apoláris láncokkal. Az így kialakuló aggregátum méretének már nem szab határt a tenzid molekula apoláris lánchossza¹⁶.



5. ábra

Apoláris molekulát tartalmazó II. típusú aggregátum sematikus ábrája. A hidrofób szolubilizátum apoláris környezetet hoz létre a micella belsejében, valamint a felületaktív anyag apoláris részei közé épül be.

2. Amfipatikus szolubilizátum (pl. nagyobb szénatomszámú zsírsavak, alkoholok, aminok) molekulái a tenzidionok közé ékelődnek, azokhoz hasonlóan orientálódnak (6. ábra).



6. ábra

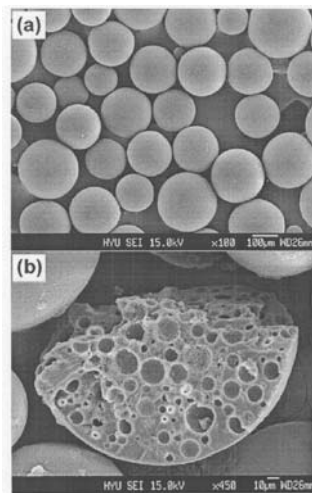
Zsírsav molekulák közé ékelődött amin-oxid molekulák pálcika micellában

3. A szolubilizátum (pl. dimetil-ftalát) molekulái adszorbeálódhatnak a micella felületén.

4. Poláris etilén-oxid láncot tartalmazó nemionos felületaktív anyag esetén bizonyos szolubilizátum (pl. fenolok és fenolanalóg vegyületek) molekulái az etilén-oxid-láncok között helyezkednek el.

A keletkező micella alakja és szerkezete nagymértékben függ a tenzid szerkezetétől. A folyamat entrópia vezérelt, és néhány esetben hőmérsékletfüggés is van.

A felületaktív anyagok előbb említett változatos micella szerkezete teszi lehetővé, hogy összetett emulziók alakulhassanak ki háromfázisú rendszerekben (víz/olaj/víz). Ilyen rendszerekben a belső vizes fázis körül a felületaktív anyag egy elsődleges stabilizáló réteget hoz létre²¹⁻²². Az így kialakuló hidrofób felületű micellák már apoláris oldószerekben (pl. olajok, zsírok) diszpergálhatóak. Ezt követően a második tenzid réteg már e köré a micella köré orientálódik, és felülete újra polárisává válik, ami biztosítja a vízben történő diszpergálását. Az így kialakuló rendszerek meglehetősen instabilak, de mégis nagy jelentőséggel bírnak, mivel az így kialakuló micellák kombinálódva összetett üreges szerkezeteket alakíthatnak ki, melyek lehetővé teszik a zsírokban/olajokban nem, de vízben oldható gyógyszerhatóanyagok „szállítását”. A kialakuló üreges szerkezet stabilizálása a kontrollált hatóanyag kibocsátás, valamint a hatóanyag biztonságos „célbajuttatása” szempontjából alapvető fontosságú. A 7. ábra egy poli-metil-metakrilát mikrokapszulákból kialakuló összetett üregrendszerrel mutat:



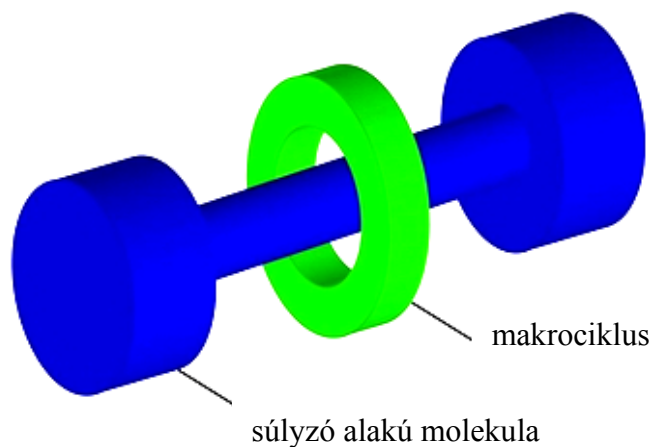
7. ábra

Poli-metil-metakrilát üreges micellaszerkezet elektronmikroszkópos felvétele

Az üreges szerkezetek stabilizálása alapvető fontosságú ahhoz, hogy ez valóban széles körben elterjedjen az ipar számos területén (pl. gyógyszeripar) és a kutatásban.

Az micellák/vezikulák és a mikro/nano méretű üregek mellett egyre nagyobb jelentőséggel bírnak az úgynevezett rotaxánok is. Ez egy olyan mechanikusan

rögzített molekula szerkezet, ahol egy „súlyzó” alakú molekula egy makrociklus gyűrűjében foglal helyet (8. ábra):



8. ábra

A rotaxán egy mechanikusan lezárt molekula szerkezet

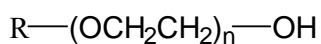
A rotaxán szerkezetben a molekulák sztérikus csapdába kerülnek, mivel a makrociklus gyűrűjében elhelyezkedő molekulát egy akkora végcsoport zárja le (ezt gyakran stoppernek is nevezik) amely nagyobb, mint a gyűrű belső átmérője. Az ilyen típusú szerkezetek jól alkalmazhatóak összetett rendszerekben, mint molekula szállítók (pl. gyógyszeriparban) vagy mint molekula stabilizálók (pl. festék iparban, hosszan tartó stabil festékek előállításához).

Azt, hogy egy poláris/apoláris környezetekben milyen szerkezet alakul vagy alakulhat ki, azt alapvetően a tenzid molekulát felépítő hidrofób és hidrofil csoportok összetétele, nagysága és szerkezete határozza meg.

2.2. Felületaktív anyagok típusai

A tenzidek lehetnek blokk kopolimerek, amelyek egy hidrofil és egy hidrofób blokkból állnak és micellákat képeznek az oldószerekben úgy, hogy a „nem oldódó” blokkok egymás felé orientálódnak. Az ilyen micellákat „polimer micellák” közé soroljuk²³⁻²⁵.

Egyik legáltalánosabban elterjedt ilyen blokk kopolimer típusú felületaktív anyagcsoport az alkohol etoxilát típusú nemionos tenzidek.



alkohol-etoxilát

Az ilyen típusú molekulákban az alkil lánchoz etilén-oxid lánc kapcsolódik és ezek a csoportok adják a molekula hidrofil részét.

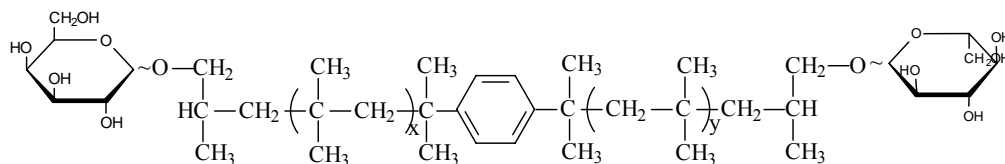
A tenzidek másik csoportját azok az amfifilikus molekulák alkotják, amelyekben a *hidrofób lánchoz hidrofil végcsoport vagy végcsoportok kapcsolódnak*. A hidrofil csoport kémiai szerkezete alapján a következő típusok különböztethetők meg.

Hidrofil csoport lehet:

1. Nagyméretű funkciós csoport (vagy makromolekula).

Ha a kapcsolódó végcsoportok molekula tömege összemérhető a polimer lánc tömegével, blokk szelektív oldószerben - azaz olyan oldószerben, mely vagy a poláris vagy az apoláris részt oldja - micellákat hoznak létre. Ha a végcsoport hidrofil és a polimer lánc hidrofób, akkor a vízben micellák képződnek. A természetes hidrofil vegyületek, mint az aminosavak és cukrok jól alkalmazhatóak, nagyméretű hidrofil végcsoportokat tartalmazó hidrofób polimerek szintéziséhez. Természetes vegyületek használata a hidrofób polimer láncok végcsoportjainak a módosítására számos előnnyel jár. A cukrok, mint természetes molekulák olcsó és jól ismert vegyületek, amelyek viszonylag nagy molekula tömeggel rendelkeznek és jól alkalmazhatók ilyen típusú polimerek szintéziséhez.

Tanszékünkön 2004-ben sikerült szintetizálni és karakterizálni a Bis(α,β -D-glükopranozil)-poliizobutilént, ahol a hidrofób PIB lánchoz kapcsolódnak, a hidrofil cukor molekulák (1. képletábra).



1. képletábra

Bis(α,β -D-glükopranozil)-poliizobutilén szerkezeti képlete

A képződött a Glu-PIB-Glu nem oldódik hexánban ellentétben a kiindulási HO-PIB-OH polimerrel. A THF-ban a PIB rész jól oldódik, de a glükopiranoz egységek nem, így a képződött aggregátumok belseje felé orientálódnak a glükopiranoz egységek, míg a PIB láncok az oldószer felé. Ha a Glu-PIB-Glu-ot THF-ban oldjuk, majd a kapott oldatot vízzel keverjük 1:100 v/v arányban, újra micellák képződnek, de ebben az esetben a PIB láncok orientálódnak az aggregátum belseje felé, míg a hidrofíl glükóz egységek a víz molekulák felé fordulnak. A képződött aggregátumok fényszórás fotométerrel jól mérhetőek²⁶.

2. Töltéssel rendelkező funkciós csoport.

Ezen belül a végcsoport töltése alapján az alábbi csoportokat különböztetünk meg:

- **ANIONOS tenzidek** - a hidrofób csoporthoz anionos hidrofíl rész kapcsolódik (1. táblázat).

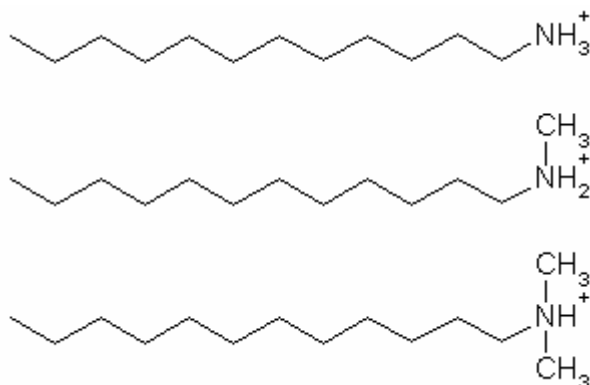
Ezek a felületaktív anyagok a legszélesebb körben alkalmazott detergensek a tisztítószer iparban, kiváló tisztító tulajdonsága miatt. Reakcióba lép vízben a keménységét okozó kalcium és magnézium ionokkal, ami a nagymértékben csökkenti a tisztító hatását.

1. táblázat

Leggyakrabban használt anionos tenzidek általános képlete

$R-OSO_3^-Na^+$	Alkil-szulfát
$R-(OCH_2CH_2)_nOSO_3^-Na^+$	Alkil-éter-szulfát
$R-CH=CHCH_2SO_3^-Na^+$	Alfa-olefin-szulfonát
$R-COO^-Na^+$	Szappan

- **KATIONOS tenzidek** - a hidrofób csoporthoz kationos hidrofil rész kapcsolódik. A legelterjedtebb a zsírsavak amin vagy ammónium sói. (2. képletábra)

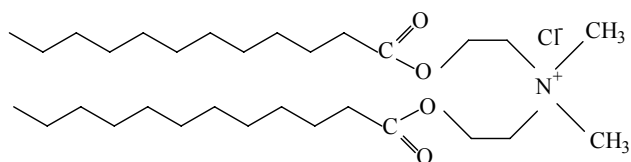


2. képletábra

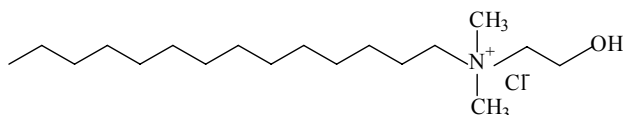
Leggyakoribb kationos tenzidek általános szerkezet

Hátrányuk, hogy érzékenyek a rendszer kémhatására. Magasabb pH-n (10-11) az aminok deprotonálódhatnak, ami az egyszeres töltésük elvesztését jelenti, ez a felhasználhatóságukat korlátozza. Ennek a nemkívánatos hatásnak az elkerülésére alkil ammónium sókat alkalmaznak, amelyek már magasabb pH-n is stabilak (3. képletábra).

Ezeknek a vegyületeknek legnagyobb felhasználói a háztartásvegyipar és a kozmetikai ipar. Fő alkotói a hajkondicionálóknak és textilöblítőknek. Nemionos tenzidekkel keverve szinte a teljes pH tartományban stabilak.



Észterkvat rendszerek



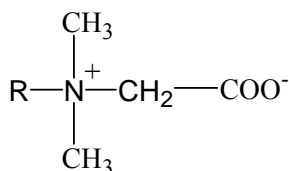
Mono alkil kvaterner rendszer

3. képletábra

Textilöblítőkben legelterjedtebben használt ammónium vegyületek:

- **NEMIONOS tenzidek** - a hidrofób részhez nem disszociáló hidrofil rész kapcsolódik.

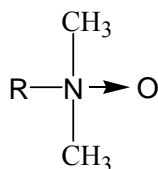
A betain típusú molekuláknak (4. képletábra) pozitív és negatív töltésű részei vannak ezért az ikerionos (zwitterionos) molekulák közé soroljuk. Mivel a molekula kifelé semleges töltésű, ezért a nemionos tenzidek közé soroljuk.



4. képletábra

betain típusú amfoter tenzidek

- **AMFOTER tenzidek** - a molekula hidrofil része kettős természetű.



5. képletábra

Amin-oxid típusú amfoter tenzidek

Az amfoter (amin-oxid – 5. képletábra) típusú nemionos molekulák töltése az oldat pH-jától függ. S pl. savas közegben a protonált formában van jelen, így a kationos felületaktív anyagokra jellemző tulajdonságokkal rendelkezik.

Az ionos tenzideket önállóan csak ritkán alkalmazzák a lejátszódó mellékreakciók miatt (pl. anionos – kationos tenzidek reakciói, reakcióik különböző fém ionok) és sok esetben érzékenyek a pH-ra is, ezért egyre nagyobb figyelem fordul a nemionos tenzidekre, mert viszonylag olcsón nagy mennyiségben előállítható és jól használhatóak kationos és anionos rendszerekben, azok stabilizálására széles pH tartományban.

2.3. Polimerek és felületaktív anyagok karakterizálása

Elengedhetetlenül fontos, hogy megismerjük az előállított polimerek és a felületaktív anyagok tulajdonságait, ezáltal behatároljuk azok lehetséges felhasználási területeit.

Karakterizálás során a különböző mérési módszereket és technikákat alkalmazva meghatározható:

- a molekulatömeg,
- a méret,
- a szerkezet,
- a végcsoport,
- a tisztaság,
- az ismétlődő egységek.

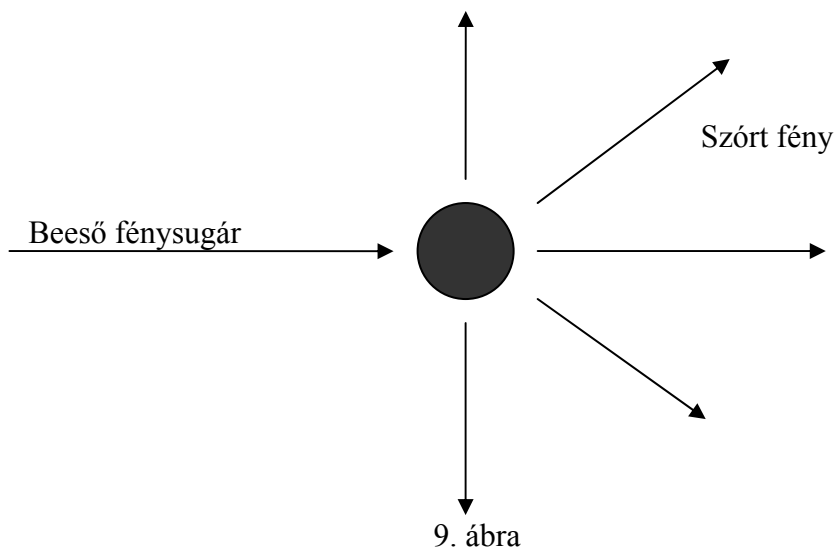
Számos módszer ismert a fent felsorolt mennyiségek meghatározása. A leggyakrabban használt karakterizálási módszerek közé tartoznak:

- Gél permeációs kromatográfia (GPC, SEC),
- NMR spektroszkópia,
- MALDI TOF tömegspektrometria,
- Fényszórás fotometria,
- FT-IR spektroszkópia,
- UV-VIS spektroszkópia,
- Titrálás.

Egyes polimerek és felületaktív anyagok felhasználhatósága szempontjából alapvető fontosságú, hogy ismerjük ezeknek az anyagoknak a viselkedését különböző oldószerekben. Makromolekulákat tartalmazó oldatokat fényszórás fotometriával vizsgálva gyorsan és egyszerűen kapunk értékes információkat a létrejövő rendszer néhány kolloidális tulajdonságáról, mint a szintetizált molekula kritikus micella képződési koncentrációjáról, a képződött aggregátumok méretéről, a rendszer modalitásáról.

2.3.1. Fényszórás fotometria ²⁷⁻³⁴

Molekulatömeg és molekula/micella átmérő meghatározására széles körben alkalmazott módszer a fényszórás fotometria. A mérés elve azon alapszik, hogy a beeső fénysugár a tér minden irányába szóródik az útjába kerülő részecskén, molekulán vagy atomon (9. ábra). A szórt fény intenzitása függ a részecske polarizálhatóságától, a polarizálhatóság függ a részecske tömegétől. A szórt fény tulajdonságainak vizsgálatával értékes információkat kaphatunk a részecske tömegére és átmérőjére vonatkozóan.



Beeső fénysugár szóródása részecskén oldatban vagy vákuumban

Mivel a szórt fény intenzitása a részecske tömegétől függ, így a fényszórás a tömeg szerinti átlag molekulatömegről szolgáltat információt. Azok a módszerek, amelyek a

vizsgált rendszerben jelenlévő részecskék számától függenek (ilyen kollogatív tulajdonság az ozmózisnyomás is), a számtalag molekula tömeget adják meg. Annak ellenére, hogy a fényszórás a részecske tömegétől függ, közvetlen összefüggés van a fényszórás és a részecskeméret között. Ez az összefüggés teszi lehetővé, hogy mérni tudjuk polimer oldatokban a polimer molekulák forgási sugarát. Ahhoz, hogy a fényszóráson alapuló technikákat széles körben alkalmazni lehessen, nem ideális oldatokra is ki kellett dolgozni az elméletet. A nem ideális körülmény bonyolítja az adatok kiértékelését, de (az ozmózisnyomáshoz hasonlóan) itt is lehetőség van a 2. viriál együttható meghatározására.

Összefoglalva a fényszórás fotometriás mérésekkel három dolgot határozhatunk meg:

- A tömeg szerinti átlag molekula tömeget (\overline{M}_w).
- Az effektív forgási átmérőt ($\langle s^2 \rangle$).
- A második viriál koefficiens (A_2 vagy Γ_2).

A klasszikus fényszórás elméleti alapjait Lord Rayleigh rakta le, és ezt a mai napig Rayleigh elméletnek nevezik.

Rayleigh feltételezett egy kis dielektromos, nem abszorbeáló, gömb alakú részecskét, melynek mérete sokkal kisebb, mint a fény hullámhossza (a részecske sugara kisebb mint a fény hullámhosszának huszada ($a \leq \lambda/20$, ahol a a sugár))³⁵⁻³⁷.

Ha egy lineárisan polarizált párhuzamos fénynyaláb kölcsönhatásba lép egy elkülönített részecskével, az elektronpályák periodikusan deformálódnak (polarizálódnak). Ennek a periodikus deformációnak vagy oszcillációnak a frekvenciája megegyezik a beeső elektromos tér frekvenciájával.

Ezt nevezik indukált dipól momentumnak, mely az elektromágneses sugárzás hatására jött létre, és aminek az eredménye a másodlagos vagy úgynevezett szórt fény, melyet az oszcilláló elektromos dipól a tér minden irányába kisugároz. A létrejött indukált dipól dipólmomentuma:

$$p = 4\pi\varepsilon_2 a^3 [(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)/(\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)] E_0$$

Ahol ε_1 és ε_2 az elektromos induktív kapacitások a gömbre és a külső közegre. A gömbön kívül a tér két részből áll: a beeső homogén erőteréből (E_0), amely akkor lenne, ha a részecske nem lenne jelen, és az erre ráépülő indukált erőteréből úgy, hogy a dipólok párhuzamosan irányítódnak a beeső erőterrel.

Az E_0 szorzótényezőjét polarizálhatóságnak (α') nevezzük:

$$\alpha' = a^3 [(\varepsilon_1 - \varepsilon_2) / (\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)]$$

Mivel a beeső tér időben harmonikusan oszcillál, ezért az indukált dipól jó közelítéssel szinkronban követi:

$$p = \alpha_p E_0 \cos\left(\frac{2\pi c t}{\lambda}\right)$$

Az oszcilláló elektromos dipól, minden irányban másodlagos vagy úgynevezett szórt fényt sugároz³⁸.

A kisugárzott vagy szórt fényt r távolságra detektáljuk a forrástól a z tengely mentén és θ szög alatt. A p második deriváltja adja meg a töltésváltozás sebességét a dipól momentumon.

A fényszórás méréséhez használt mérőműszerek a fény intenzitásra érzékenyek, a fény intenzitása viszont egyenlő az elektromágneses tér amplitúdójának a négyzetével.

Az elektromágneses tér meghatározásánál figyelembe kell venni:

a térbeli hatásokat,

a szórt fény arányos az elektromágneses tér lecsengésével ($1/r$),

a dipól momentum vetületét a ($\sin\theta_z$) a megfigyelés irányára.

Ezek alapján a szórt fény elektromos tere a θ_z irányban:

$$E_s = \frac{1}{r} \frac{1}{c} \frac{d^2 p}{dt^2} = -\frac{1}{c} \alpha_p E_0 \frac{4\pi^2 c^{-2}}{r \lambda^2} \sin \theta_z \cos\left(\frac{2\pi c t}{\lambda}\right)$$

Ebből a szórt fény intenzitása:

$$I_s = \alpha^2_p I_{0z} \frac{16\pi^4}{r^2 \lambda^4} \sin^2 \theta_z$$

Ahol I_{0z} az a z polarizált beeső fény intenzitása.

$$I_{0z} = E_0^2$$

Amennyiben nem polarizált fényt használunk, a beeső intenzitások (z és y síkban polarizált) egyenlő részben összeadódnak:

$$I_0 = \frac{1}{2}I_{0z} + \frac{1}{2}I_{0y}$$

Ebből a szórt fény intenzitása:

$$I_s = \frac{1}{2}I_{sz} + \frac{1}{2}I_{sy} = I_0 \frac{8\pi^4 \alpha_p^2}{r^2 \lambda^4} (\sin^2 \theta_z + \sin^2 \theta_y)$$

Ahol θ_y a megfigyelés szöge az y tengely mentén.

Amennyiben a megfigyelés iránya az x tengely és megfigyelés szöge θ_x , amit a továbbiakban θ -val jelölünk. A megfigyelési szögek koszinuszának a négyzete 1:

$$\cos^2 \theta_x + \cos^2 \theta_y + \cos^2 \theta_z = 1$$

Geometriából ismert átalakításokkal kaphatjuk:

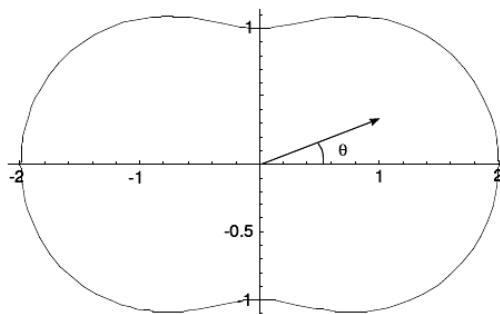
$$\sin^2 \theta_z + \sin^2 \theta_y = 1 + \cos^2 \theta$$

Ezzel már megadhatjuk egyetlen részecskének a szórását. Amennyiben oldatokat vizsgálunk, amelyek n mol vagy nL (L Avogadro szám) számú részecskét tartalmaznak egy V térfogatban a szórt fény intenzitását θ szögnél a következő összefüggéssel adhatjuk meg:

$$i^0_\theta = \frac{I_0 n L}{V} \frac{8\pi^4 \alpha_p^2}{r^2 \lambda^4} (1 + \cos^2 \theta)$$

Ahol a 0 felső index a kis molekulákon szóródott fény intenzitását jelöli.

A szórt fény intenzitása függ a szórési szögtől. A szórési diagrammot az $(1 + \cos^2 \theta)$ határozza meg (10. ábra):



10. ábra

Kis részecskék fényszórás diagrammja a szórési szög függvényében

A maximális szórás intenzitás $\theta=0^\circ$ szögnél mérhető, a minimális szórás intenzitást pedig $\theta=90^\circ$ -nál. A szórás intenzitás egy θ szögnél, megegyezik a $(180-\theta)$ szögnél mért intenzitással.

A fenti összefüggésből látható, hogy a szórt fény intenzitása arányos $1/\lambda^4$ -val. Ez az erős hullámhossz függés eredményezi, hogy a rövid hullámhosszú fény jobban szóródik, mint a nagy hullámhosszú.

Ideális polimer oldatok kis részecskékkel

Ahogy azt már korábban említettük a polarizálhatóság függ a molekula tömegétől. A polarizálhatóságot tekinthetjük úgy, mint a polimer és az oldószer közötti refraktív index különbséget. Ennek megfelelően a kis részecskék polarizálhatósága egy adott c koncentrációnál:

$$\alpha_p = \frac{n_0 c V}{2\pi n L} \frac{dn_0}{dc}$$

Ahol n_0 az oldószer refraktív indexe és dn_0/dc a refraktív index koncentrációs függése. Ha az oldószer és a polimer oldat refraktív indexe azonos a dn_0/dc értéke 0 lenne, ami azt jelenti, hogy a részecske nem polarizálható és nem tapasztalunk fényszórást.

Ha a fenti összefüggésbe c helyére nM/V kifejezést helyettesítjük g/mol mértékegységgel, akkor a következő összefüggéshez jutunk:

$$\alpha_p = \frac{n_0 M}{2\pi L} \frac{dn_0}{dc}$$

Ezt behelyettesítve a szórt fény intenzitását leíró egyenletbe a következő összefüggést kapjuk:

$$\frac{i_\theta^0}{I_0} = \frac{2\pi^2}{r^2 \lambda^4} \frac{n_0^2}{L} \left(\frac{dn_0}{dc} \right)^2 M c (1 + \cos^2 \theta)$$

A mérések során az I_0 és r állandó, azaz i_θ^0 -t fogjuk mérni. Ezeket a mért mennyiségeket egyetlen értékbe kombinálva (R_θ^0) kapjuk a következő összefüggést, amit Rayleigh aránynak nevezünk:

$$R_\theta^0 = \frac{r^2 i_\theta^0}{I_0}$$

A Rayleigh arány előnye, hogy független a beeső fény intenzitásától és a detektor távolságától (mivel ezek fixen tartott értékek a mérés során). A szórási egyenletből felírva Rayleigh arányt:

$$R^0_{\theta} = KMc$$

ahol K :

$$K = \frac{2\pi^2 n^2_0}{\lambda^4 L} \left(\frac{dn_0}{dc} \right)^2 (1 + \cos^2 \theta)$$

Az egyenletből jól látható, hogy K csak az oldószertől, hullámhossztól (λ) és a θ szögtől függ. Ezért K egy rendszerre állandó, amely független a polimer oldat koncentrációjától és polimer molekula tömegétől.

Amennyiben egy polidiszperz polimer rendszer teljes Rayleigh arányát akarjuk leírni, akkor összegeznünk kell a Rayleigh arányokat a rendszerben lévő minden polimer molekulára (minden lehetséges molekula tömegnél), amely szórja a fényt.

$$R^0_{\theta} = K \sum_i c_i M_i$$

Ebből következik:

$$\frac{Kc}{R^0_{\theta}} = \frac{\sum_i c_i}{\sum_i c_i M_i} = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i M_i^2} = \frac{1}{M_w}$$

Az összefüggésből látszik, hogy a Rayleigh arány ideális polimer oldatokban kis részecskék esetén közvetlen összefüggésben van a tömegátlag molekula tömeggel.

Nem ideális polimer oldatok

Nem ideális rendszerek leírásánál itt is bevezetjük a viriál együtthatókat, melyekkel figyelembe vesszük a rendszer ideálistól való eltérését. Ennek alapján a Kc/R^0_{θ} :

$$\frac{Kc}{R^0_{\theta}} = \frac{1}{M_w} + 2A_2c + 3A_3c^2 + \dots$$

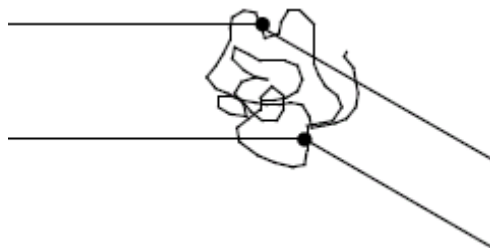
Ahol A_2 és A_3 viriál együtthatók.

Kc/R^0_{θ} egyenes arányos a koncentrációval. Ezért ha a Kc/R^0_{θ} -t ábrázoljuk a koncentráció (c) függvényében egy egyenest kapunk. Az egyenes meredeksége adja a 2. viriál együtthatót ($2A_2$) és a tengelymetszetből kapjuk a molekulatömeget

(tengelymetszet= $1/\overline{M}_w$). Mivel az extrapoláció során figyelmen kívül hagyunk minden hatást, amely nagy részecskéből származik, ezért az extrapolációval meghatározott \overline{M}_w nem lesz pontos.

Nagy részecskék szórása

Ha a részecske mérete a fény hullámhosszához viszonyítva nem kicsi (azaz nem felel meg a korábban említett $a \leq \lambda/20$ feltételnek) akkor a fény szóródni tud részecske különböző részein (11. ábra).

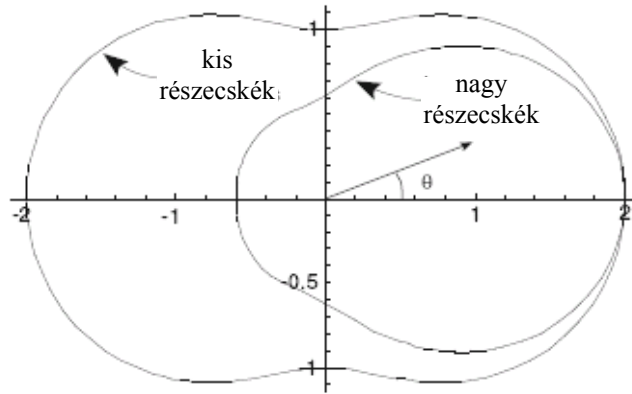


11. ábra

Fény szóródása nagy részecskéken

Ez azt eredményezi, hogy a részecske különböző pontjairól származó szórt fény, különböző hosszúságú utat fog megtenni a detektorig. Ez az útkülönbség egy negatív interferenciát okoz, amely csökkenti a szórt fény intenzitását.

Az intenzitás csökkenés nagysága függ a negatív interferencia nagyságától az adott szórési szögnél. Ha a θ szög 0-val egyenlő, akkor az útkülönbség mindig azonos lesz, és ebben az esetben nem lesz negatív interferencia. Más szavakkal ez azt jelenti, ha $\theta=0^\circ$, akkor a szórt fény intenzitása azonos lesz i_θ^0 -val. Ha θ nem egyenlő 0-val akkor negatív interferencia lép fel. Ha θ nő az interferencia is nő egy maximumig ($\theta=180^\circ$). Összehasonlítva a nagy részecskék szórási diagramját a kis részecskék szórási diagramjával, a következőt kapjuk (12. ábra):



12. ábra

Kis és nagy részecskék szórási sugara

A szórási diagramból látható a nagy részecske hatása és az aszimmetria a szórt fény intenzitásában. A visszaszórás intenzitása sokkal alacsonyabb, mint az előreszórás intenzitása.

Ha pontosan meg akarjuk mérni a nagy részecske tömegét, akkor $\theta=0^\circ$ -nál meg kell határozni a szórt fény intenzitását. Ez a gyakorlatban nem lehetséges, mert $\theta=0^\circ$ -nál átmenő sugárzást mérnénk és nem szórt fényt. Mivel az átmenő fény és a szórt fény hullámhossza azonos, ezért megkülönböztetésük nem lehetséges.

Ha méréseket $\theta>0^\circ$ -nál elvégezzük akkor extrapolálhatunk $\theta=0^\circ$ -ra.

Az extrapolációs módszer pontosításához be kell vezetnünk egy új paramétert, $P(\theta)$, amely leírja a nagy részecske méret hatását. $P(\theta)$ egy arányszám az aktuális szórt fény intenzitása (i_θ) és azon szórt fény intenzitása között, amit kis részecskék esetén mérhetnénk:

$$P(\theta) = \frac{i_\theta}{i_\theta^0} = \frac{R_\theta}{R_\theta^0}$$

Ebből látszik, hogy $P(\theta)=1$ nulla szórási szögnél. Minden más θ szögnél $P(\theta)<1$ mivel negatív interferencia történik, ami csökkenti a szórt fény intenzitását. A visszaszórásnál a negatív interferencia nagyobb, mint az előre szórásnál és ez azt jelenti, hogy $P(\theta<90^\circ)>P(180-\theta)$.

A mért Rayleigh arány (R_θ) magában foglalja a nagy méret hatását. Ezért a következő összefüggéssel írhatjuk fel:

$$R_\theta = P(\theta)R_\theta^0$$

Ezt behelyettesítve kapjuk:

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \frac{Kc}{P(\theta)R_\theta^0} = \frac{1}{\overline{M}_w P(\theta)}$$

A második egyenlet tartalmazza a korábban már ideális oldatokra és kis részecskékre levezetett összefüggést.

A $P(\theta)$ elméletileg levezethető nagy szóró részecskékre, így:

$$\frac{1}{P(\theta)} = 1 + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle \sin^2 \frac{\theta}{2} + \dots$$

A magasabb rendű tagok a $\sin(\theta/2)$ -ben elhanyagolhatóak.

Ez alapján a polidiszperz polimer rendszerek szórás intenzitása a vizsgált szórási szögeknél a következőképpen módosul:

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \frac{1}{\overline{M}_w} \left(1 + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w \sin^2 \frac{\theta}{2} \right)$$

Ahol $\langle s^2 \rangle_w$ tömeg átlag forgási átmérő négyzete. Mivel a rendszerben változó tömegű polimerek vannak, ezért a rendszerre vonatkozó forgási átmérő négyzete a következő egyenlettel adható meg:

$$\langle s^2 \rangle_w = \frac{\sum_i N_i M_i \langle s^2 \rangle_i}{\sum_i N_i M_i} = \sum_i w_i \langle s^2 \rangle_i$$

Ahol $\langle s^2 \rangle_w$ az M_i molekulatömegű polimerek átlagos forgási átmérő négyzete.

Ha a mérési eredményeket ábrázoljuk Kc/R_θ és $\sin^2(\theta/2)$ függvényében, akkor a kapott egyenes meredeksége $1/\overline{M}_w$ -vel egyenlő, amiből már számolható \overline{M}_w . A meredekség és a tengelymetszet hányadosából számolható a forgási átmérő, a következő összefüggés alapján:

$$\frac{\text{meredekség}}{\text{tengelymetszet}} = \frac{16\pi^2 \langle s^2 \rangle_w}{3\lambda^2}$$

Az eddigiekben két extrapolációt kellett végrehajtanunk, hogy az ideálistól való eltérést leírassuk. Egyet a nem ideális oldatokra és egyet a nagy részecskékre. Ez meglehetősen bonyolulttá teszi az eredmények kiértékelését, ezért a következő összevonásokat tehetjük: a nem-ideális oldat és a nagy részecske hatását egy közös

egyenletbe vihetjük (ebben az esetben elhagyjuk a 2. viriál együttható és a $\sin^2(\theta/2)$ utáni tagokat).

Ennek megfelelően a mért Kc/R_θ a következő összefüggés szerint változik:

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \frac{Kc}{P(\theta)R^0_\theta} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + 2A_2c \right) \frac{1}{P(\theta)}$$

$P(\theta)$ helyére behelyettesítve az elméleti eredményt:

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + 2A_2c \right) \left(1 + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w \sin^2 \frac{\theta}{2} \right)$$

A fényszórás mérések során Kc/R_θ értékét határozzuk meg különböző koncentrációknál és szögeknél. Ahhoz, hogy megkapjuk \overline{M}_w -t, két extrapolációt kell végrehajtanunk. A koncentrációt állandó értéken tartjuk és Kc/R_θ -t ábrázoljuk $\sin^2(\theta/2)$ függvényében:

$$\text{meredekség} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + 2A_2c \right) \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w$$

$$\text{tengelymetszet} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + 2A_2c \right)$$

Ezután a tengelymetszeteket ábrázolva a koncentráció függvényében, egyenest kell kapnunk, ahol a

$$\text{meredekség} = 2A_2$$

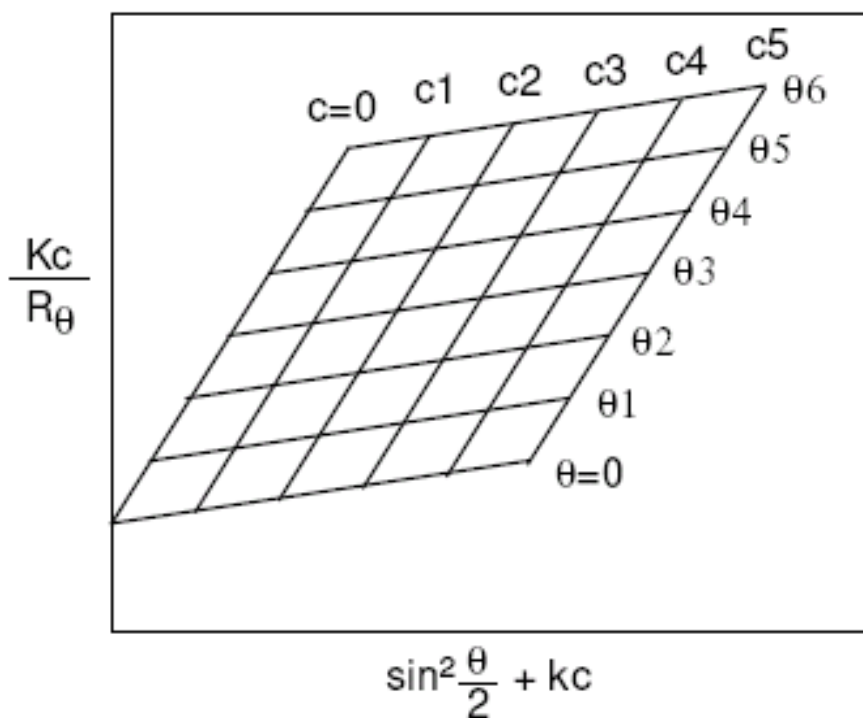
$$\text{tengelymetszet} = \frac{1}{\overline{M}_w}$$

Ebből meghatározható \overline{M}_w és A_2 . A kapott eredményeket visszahelyettesítve az első egyenes meredekségét leíró egyenletbe számolható a forgási átmérő.

A fenti analízis feltételez néhány egyszerűsítést:

- a koncentrációk elég alacsonyak ahhoz, hogy a koncentráció függés lineáris legyen, és a 2. viriál együttható elegendő az ideális oldattól való eltérés figyelembe vételéhez,
- a szórási szögek elegendően kicsik, hogy a magasabb tagok $\sin^2(\theta/2)$ után elhanyagolhatóak legyenek.

Kc/R_θ -t ábrázolva $\sin^2(\theta/2)+kc$ függvényében (ahol k konstans) a Zimm diagramhoz jutunk. A következő 13. ábra egy tipikus Zimm diagrammot ábrázol:



13. ábra

A Zimm diagramm

A rács pontjai mérési pontok. Minden rácsvonal a bal alsó sarokba extrapolálható. A tengelymetszetből számolható a molekula tömeg ($1/\overline{M}_w$). Figyelembe véve a k konstans is, jutunk a Zimm egyenlethez:

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + \frac{2A_2}{k} kc \right) \left(1 + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w \sin^2 \frac{\theta}{2} \right)$$

A Zimm diagramban a $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots$ vonalak mentén a θ állandó, míg a c_1, c_2, c_3, \dots vonalak mentén a koncentráció állandó.

$$\text{meredekség}_{(konst.\theta)} = \frac{2A_2}{k} kc \left(1 + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w \sin^2 \frac{\theta}{2} \right)$$

$$\text{meredekség}_{(konst.c)} = \left(\frac{1}{\overline{M}_w} + 2A_2 c \right) \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} \langle s^2 \rangle_w$$

Az egyenesek meredeksége függ a 2. viriál együtthatótól és a forgási átmérőtől.

Fényszórás fotometria típusai

Két különböző fényszórás fotometriás módszer használatos egy makromolekuláris rendszer karakterizálására.

- *Klasszikus fényszórás fotometria (más néven Statikus vagy Rayleigh” fényszórás – SLS).*

Ebben az esetben időátlag szerint mérjük a szórt fény intenzitását. Az intenzitások egy viszonylag hosszú megfigyelési idő alatt átlagolódnak és csak a szórési szög függvényei:

$$I(\theta) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T I(\theta, t) dt$$

Ebben az esetben a rendszer időátlagos sajátságai tanulmányozhatóak. Így meghatározható:

- a tömegátlag molekulatömeg
 - a második viriál együttható
 - a forgási átmérő
- *Dinamikus fényszórás fotometria (DLS)*³⁹⁻⁴⁰

A szórt fény intenzitásának az időbeli változását mérjük (θ -t állandó értéken tartjuk és T -t változtatjuk). Ebben az esetben a szórócentrum időfüggő sajátságairól kapunk információt.

Meghatározható:

- a hidrodinamikai átmérő,
- a diffúziós koefficiens.

2.3.2. MALDI Tömegspektrometria

Az 1960-as évek elején felfedezték, hogy kis molekula tömegű szerves molekulák nagy intenzitású lézer fényimpulzus hatására ionizálódnak, és ezeket az ionokat fel lehet használni tömeganalízisre. Ez volt a lézer deszorpciós (LD) ionizáció eredete. Az ezt követő évtizedekben ez a technika nagy fejlődésen ment keresztül, és lehetővé vált nem illékony biopolimerek és szerves molekulák elpárologtatása is, de

igazán nagy áttörést az LD és a TOF (Time of Flight) tömeg-analizátorok összekapcsolása jelentette.

1987-ben Michael Karas és Franz Hillenkamp⁴¹ sikeresen alkalmazott kis szerves molekulákból álló mátrixot, amelynek nagy az abszorbanciája a használt lézer hullámhosszán, és könnyen szublimál⁴²⁻⁴⁴. Ezzel sikerült kiküszöbölnie a LD technika eddigi egyik legnagyobb hátrányát, hogy csak 5-10 kDa tömeghatárig vizsgálhatóak a molekulák ezzel a technikával. Ez volt az alapja a Mátrix segített lézer deszorpció/ionizációnak (**M**atrix **A**ssisted **L**aser **D**esorption/**I**onisation). Később Koichi Tanaka⁴⁵ továbbfejlesztette a MALDI technikát és kiterjesztette a biológiai makromolekulák teljes tartományára. Ezért a munkájáért 2002-ben Tanaka megkapta a kémiai Nobel díjat⁴⁶.

Ez a technika ma lehetővé teszi a peptidek, proteinek, szénhidrogének, nuklein savak, szintetikus polimerek és más természetes anyagok precíz és gyors molekula tömeg meghatározását néhány 100 kDa molekulatömegig.

A MALDI technika három alaplépésből áll

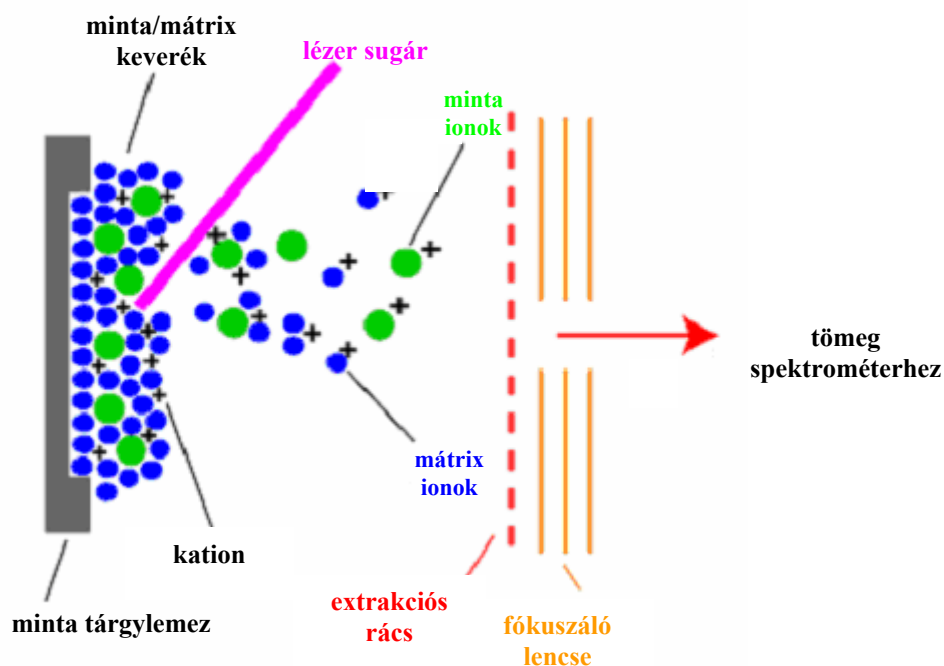
I. „Szilárd oldatok” létrehozása

Alapvető fontosságú, hogy a mátrix molekulák teljesen körülvegyék a minta molekulákat, és azok teljesen elkülönüljenek egymástól a rendszerben. A mátrix csökkenti a vizsgált minta molekulái közötti kölcsönhatásokat ezzel is csökkentve a deszorpcióhoz szükséges energiát. Ez legkönnyebben homogén „szilárd oldatokban” érhető el, és ez szükséges ahhoz, hogy biztosítani lehessen a vizsgált molekula stabil deszorpcióját.

II. Mátrix gerjesztése

A mátrixot úgy kell megválasztani, hogy annak nagy legyen az abszorbanciája a használt lézer hullámhosszán, míg a vizsgált minta abszorpciója csak minimális legyen. A lézersugarat a mátrix-minta szilárd oldat felületére irányítva a mátrix kromoforjai a lézer frekvenciáján gerjesztődnek. Ez a „szilárd oldat” lokális roncsolódásához vezet, ennek az eredménye, hogy klaszterek távoznak a felületről, amelyek mátrix és só ionokkal körülvett nem illékony minta molekulákat visznek magukkal a gáz fázisba a mintamolekulák gerjesztődése és roncsolódása nélkül.

A mátrix molekulák elpárolognak a klaszterből szabad mintamolekulákat hátrahagyva a gáz fázisban (14. ábra).



14. ábra

A minta ionizációja a mátrixban lézersugár hatására.

Számos elmélet létezik, amely megpróbálja leírni a makromolekulák MALDI mérések közben lejátszódó deszorpciós folyamatait. Az egyik ilyen elmélet a *thermal-spike modell*. Ezen elmélet szerint a mátrix molekulák a helyi felmelegedés hatására szublimálnak a szilárd felületről a lézer impulzus hatására. Egy bizonyos lézerintenzitás fölött a deszorpció hatékonysága gyorsan növekszik. (Ezért az első feladat az analízis előtt, ennek az intenzitás határának a meghatározása.) Azt, hogy a makromolekulák fragmentáció nélkül jutnak a szilárd felületről gőz fázisba a thermal-spike modell azzal magyarázza, hogy a mátrix és a makromolekulák közötti kötési energia kicsi, ami energia átadás szempontjából kedvezőtlen, így a gerjesztett mátrix molekulák nem tudnak a makromolekulák fragmentációjához elegendő energiát átadni⁴⁷.

A másik elmélet „*pressure pulse*” teória, mely nyomás gradiens kialakulását feltételezi, ahol a makromolekulák biztosan elérik azt a határértéket a mátrix

molekulákkal történő ütközés következtében, ahol a deszorpció felgyorsul az alacsonyabb nyomású térben⁴⁸⁻⁴⁹.

III. A Minta ionizációja

A lézervfény hatására létrejött gerjesztéssel a mátrix molekulák protont adnak át a minta molekuláknak. A kation hozzákapcsolódik a vizsgált molekulákhoz $[M+X]^+$ típusú minta ionokat létrehozva (ahol $X=H, Na, K$ stb). Ez az ionizációs folyamat a deszorbeált mátrix-minta felhőben megy végbe, és a felület fölött egy ionfelhőt eredményez. Ezt követően az ionok egy tömeg analizátorba vezethetőek analízisre.

A tömeg analizátorok lehetnek:

- Szektor-típusú analizátor,
- Lineáris kvadrupol analizátor,
- Kvadrupol ioncsapda analizátor,
- Repülési idő analizátor,
- Ion ciklotron rezonancia analizátor,

Minden egyes lézer impulzus hatására ionok jönnek létre. Mivel az iongenerálás ideje pontosan meghatározott ezért a MALDI technika ideálisan összekapcsolható repülési idő (TOF)⁵⁰⁻⁵² analizátorokkal.

Egy ion tömege, vagy szigorúbb értelemben tömeg/töltés (m/z) hányadosa meghatározható, ha megmérjük a sebességét, miután elektromos térben felgyorsítottuk. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy egy iont elektrosztatikus térben felgyorsítunk (egy meghatározott kinetikus energiára) és mérjük a repülési idejét egy erőtermentes semleges térben. A detektor az erőtermentes meghatározott hosszúságú cső végén méri minden egyes becsapódó részecske repülési idejét.

Egy előre meghatározott kinetikus energián a kis részecske nagyobb sebességgel halad, mint egy nagy ion. Ezt az összefüggést a következő egyenlet írja le:

$$E_{kin} = U_{acc} \cdot e \cdot z = \frac{1}{2} m v^2$$

Az m tömegű ion, tömeg/töltés arányának megfelelően felgyorsul az U_{cc} potenciálú elektrosztatikus térben v sebességre és teljes kinetikus energiája E_{kin} lesz (ahol e az elektron töltése).

Ennek az összefüggésnek a felhasználásával jutunk a TOF összefüggéshez, amely kapcsolatot teremt a tömeg/töltés hányados és a repülési idő között:

$$\frac{m}{z} \propto t^2 \Rightarrow t \propto \sqrt{\frac{m}{z}}$$

Ezen egyszerű összefüggés lehetővé teszi, hogy megfelelő kalibráció után a repülési idő alapján meghatározhassuk a vizsgált molekula tömegét.

2.3.3. NMR spektroszkópia

A molekulaszervezet meghatározás fontos eszköze a Mágneses Magrezonancia Spektroszkópia (NMR).

Sok elemi izotóp magja rendelkezik diszkrét spin állapotokkal, amikor az atommag külső mágneses térben van. Az NMR spektroszkópia a két spin állapot közötti átmenetet vizsgálja és ez felhasználható vegyületek szerkezetének a meghatározására. A szerves kémiai vizsgálatok számára a legfontosabbak a ^1H és ^{13}C izotópok. A természetben előforduló szén 98,9%-át a ^{12}C izotóp alkotja, amelynek magja nem rendelkezik spin karakterisztikával, így az NMR spektroszkópia számára nem használható. A ^{13}C izotóp aránya mindössze 1,1% az előforduló szénizotópok között, de ennek ellenére a spin átmenetek jól megfigyelhetőek és regisztrálhatóak.

Információkat kaphatunk a hidrogén és a szén atomok számáról, a molekula szerkezetéről (a hidrogén és a szénatomok kapcsolódásáról), valamint a funkciós csoportokról. IR spektroszkópiával összekapcsolva az NMR technikát a funkciós csoportok és azok szerkezete is meghatározható.

Egy molekulán belül, más kémiai környezetben lévő azonos típusú magok rezonanciafrekvenciája azonos mágneses térben eltérő, jeleik is szétválnak egymástól. Az eltérés ugyan nagyon kicsi (a mágneses térerősség milliommód részében, ppm egységekben mérhető), de elegendően érzékeny, nagy felbontású műszerrel kimutatható. A jelintenzitások az eltérő környező atomok relatív számát is megadják, azaz a kémiai eltolódás egy-egy atommag közvetlen környezetét tükrözi (árnyékolás), így szerkezeti információkat tartalmaz.

A módszer előnye, hogy a szerkezetre vonatkozóan teljes analízist ad, és kevesebb, mint 1 mg minta is elegendő a vizsgálatokhoz.

Hátránya viszont, hogy bonyolultabb makromolekulákra (pl. 6000 D molekulatömegű fehérje molekulára) vonatkozó kvantitatív szerkezeti információ nem kapható a felvett spektrumból, mivel több száz vagy ezer átfedő jel várható egy szűk jeltartományban, ami a kiértékelést lehetetlenné teszi.

2.4. Felületaktív anyagok ipari felhasználása

A felületaktív anyagokat az ipar számos területén alkalmazzák, mint nedvesítő adalékot, emulgeáló és diszpergáló szerként.

Felületaktív anyagok néhány ipari alkalmazási területe:

- Emulgeáló szerként, emulziós polimerizációhoz. Feladatuk, hogy a vízben nem oldódó monomert eldiszpergálják a vizes fázisban és stabilizálják a polimer diszperziót, mely a polimerizációs során keletkezett.
- Diszpergáló szerként pigment gyártás során valamint tinta és festékgyártáshoz .
- Nedvesítő szerként burkolatokhoz, kerámiához, fa, műanyag és fémekhez.
- Emulgeáló szerként zsírok, szénhidrogének és szilikon olajok mikro és makroemulziók előállításához.
- Emulgeáló szerként poli-olefin viaszok előállítására.
- Nedvesítő szerként a galvanizáló folyamatokhoz.
- Felületaktív anyagként az építőiparban.
- Emulgeáló szerként bitumen emulziókhöz.
- Segédanyagként a cukor iparban.

Egyre nagyobb figyelem fordul a polimer micellák felé, mert felhasználhatóak gyógyszer hatóanyag „szállítására”, mivel olyan egyedi tulajdonságokkal rendelkeznek, mint:

- képesek oldatba vinni a hidrofób molekulákat,
- nanométeres nagyságrendű micellákat képeznek,
- jó az így keletkezett oldatok termodinamikai stabilitása,

- lehetővé teszi a gyógyszer-hatóanyagok szabályozott és elnyújtott kibocsátását,
- a hatóanyagok megvédhetőek a gyors immunreakciókkal szemben⁵³⁻⁶².

Napjaink gyors technológiai fejlődésben egyre nagyobb az igény az olyan új típusú polimerekre, melyek új speciális tulajdonságokkal (pl. sajátos fizikai tulajdonságokkal) rendelkeznek. Az új típusú polimerek előállítása új kémiai tulajdonságokkal rendelkező monomereket igényelnek, amelyek különböznek a már jól ismert „klasszikus” monomerektől. A figyelem mégis inkább a „klasszikus” monomerekből felépülő kopolimerekre irányul, mintsem a speciális monomerekre, mert ezeknek az előállítása ipari méretekben ma még drága, ezzel szemben a „klasszikus” monomerek legnagyobb része viszonylag könnyen és olcsón nagy mennyiségben beszerezhető.

2.5. Célkitűzések

A nemionos amfifilikus oligomereknek egyre nagyobb a szerepe az iparban és a kutatásban. Mivel a kialakuló aggregátumok mérete és szerkezete határozza meg a felhasználási lehetőségeket, ez adta a lehetőséget, hogy vizsgáljuk amfifilikus oligomerek összetételének és a fizikai paramétereknek a hatását az aggregátum szerkezetére.

Az etilén-oxid bázisú nemionos tenzidek témakörében már számos publikáció jelent meg⁶³⁻⁶⁷, de ezen publikációk egyike sem adott egy átfogó összehasonlítást etilén-oxid típusú nemionos tenzidekre vonatkozóan. Ezért a célunk az volt, hogy összefüggést keressünk azonos szénláncú, de különböző hosszúságú etilén-oxid láncokat tartalmazó nemionos tenzidek HLB értéke és kritikus micella képződési koncentrációja között vizes oldatokban, a hőmérséklet és a koncentráció függvényében. További céljaink között szerepelt ezen tenzidek önszerveződő tulajdonságainak a vizsgálata és alapvető termodinamikai paramétereinek a meghatározása. A disszertációm első részében ezen vizsgálataink eredményét mutatom be.

Ahogy azt már a bevezető során említettük az amfifilikus blokk kopolimerek önszerveződése révén változatos polimer aggregátumok jöhetnek létre vízben vagy szerves oldószerekben. Ugyanezt a jelenséget várhatjuk, ha az egyik blokkot nagyméretű szubsztituensre cseréljük⁷. Ma a kutatások egyik fontos területét képezik a különböző polimer láncokhoz kapcsolt ciklodextrin (CD) molekulák, melyeknek már számos különböző származékát állították elő egészen a CD középpontú csillag polimerekig⁶⁸⁻⁶⁹. Ezek a vegyületek széles körben alkalmazhatóak gyógyszeripar minden területén a kivételes komplexképző tulajdonságaik miatt⁷⁰⁻⁷². Az eddigi tanulmányokban közös, hogy a kiindulási anyag minden esetben nem módosított ciklodextrin volt. Jelen ismereteink alapján még senki nem állított elő ciklodextrin alapú amfifilikus polimer molekulát.

Célunk volt olyan blokk kopolimer előállítása, karakterizálása és önszerveződő tulajdonságainak a vizsgálata, ahol permetil-6-amino-6-deoxy- β -ciklodextrint (PMe- β -

CD), polietilén-glikollal (PEG) kapcsoltunk össze. A disszertációm második részében ezen munkánk során elért eredményeinket mutatom be.

A poli-vinil-alkoholok (PVA) a gyógyszeriparban széles körben alkalmazott polimerek poláris természetük miatt. Ez adta az ötletet, hogy olyan blokk kopolimert állítsunk elő, mely tartalmaz egy poláris PVA láncot, valamint egy apoláris poli-izobutlén (PIB) részt, mely vizes közegben aggregátumokat képez, ami esetleg felhasználható gyógyszerhatóanyag „szállítására”, ezért célunk volt olyan poli(izobutilén)-blokk-poli(vinil-alkohol) kopolimerek előállítása, melyekben az apoláris PIB rész hossza azonos, de a poláris PVA blokkok hossza változik. A harmadik részben mutatom be ezen blokk kopolimerek szintézisét. Továbbá részletesen vizsgáltuk, hogy a PVA lánc nagyságának a változtatása milyen hatással van a vízben képződő aggregátumok tulajdonságaira és az oldhatóságára. Korábbi irodalmakban már PIB-b-PVA triblokk kopolimerek előállítását Faust és munkatársai publikálták⁷³⁻⁷⁴, de a képződött blokk kopolimerek tulajdonságait részletesen nem vizsgálták. Jelen tudásunk szerint PIB-b-PVA diblokk kopolimereket még senki nem állított elő és nem vizsgált. Célunk volt az is, hogy a szintetizált blokk kopolimerek esetleges gyógyszeripari felhasználását is behatároljuk, ezért vízben rosszul oldódó gyógyszerhatóanyaggal vizsgáltuk, hogy a képződött aggregátumok, mint „mikrokapszulák”, alkalmasak e vízben nem oldódó gyógyszerhatóanyagok oldhatóságának a javítására vizes közegben.

3. Kísérleti rész

3.1. Felhasznált anyagok

- Neodol 91 alkohol-etoxilát nem-ionos felületaktív anyagok (Shell Chemical LTD.): tisztítás nélkül használtuk fel (2. táblázat).

2. táblázat.

Mérésekhez felhasznált Neodol 91 minták fizikai és kémiai adatai

	Neodol 91-2.5E	Neodol 91- 5E	Neodol 91-6E	Neodol 91-8E
Etilén oxid csoportok átlagos száma (mol/mol alkohol)	2,5	5	6	8
Molekula tömeg (g/mol)	270	387	424	512
HLB érték	8,1	11,6	12,5	13,7
Olvadási tartomány (°C)	-25- -17	-14 - -6	-5 - 15	7 - 24
Polietilén glikol tartalom (%m/m)	Max. 1	max. 3	max. 3	max. 3
Sűrűség (g/cm ³)	0,911	0,964	0,976	0,996

- Metanol (Merck, Németország): használat előtt desztilláltuk.
- 2,5 di-hidroxi-bezoosav (Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Nátrium-tri-fluoro-acetát (Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Desztillált víz: 0,2 µm-es szűrőn szűrtük felhasználás előtt.
- CH₂Cl₂: (Merck, Németország) felhasználás előtt desztilláltuk.
- α,ω-dikarboxil-PEG (M_w=600), 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-karbodiimid-hidroklorid (EDC) és trietil-amin (Et₃N): (Aldrich, Németország) további tisztítás nélkül használtuk.
- PME-β-CD: (Cyclolab Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd, Magyarország)⁷⁵: készen kaptuk, további tisztítás nélkül használtuk.
- Titán (IV)-klorid (99,9%; Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.

- 2,6-di-terc-butil-piridin (DTBP; 97%; Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Titán (IV) izo-propoxid (Ti(OiPr)₄; 99,999%; Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Metallil-trimetil-szilán (97%; Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Metil-klorid és Izobutilén: CaCl₂-dal töltött oszlopon keresztül vezetve szárítottuk, és -80 °C-on kondenzáltattuk, nitrogén atmoszférában, víznyomok kizárása mellett.
- Hidrogén-bromid gáz (Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- 2,4,4-trimetil-pentán-klorid: tisztítás nélkül használtuk.
- Terc-butil-vinil-éter (tBVE): CaH₂-ről desztilláltuk és -18 °C-on tároltuk felhasználásig.
- Hexán: tömény kénsavval egy éjszakán keresztül refluxáltattuk, telített NaHCO₃ oldattal és desztillált vízzel mostuk, majd KOH-dal szárítottuk és P₂O₅-ről desztilláltuk, 48 óra refluxátatás után, közvetlenül felhasználás előtt.
- 2-klór-2,4,4-trimetil-pentán (TMPCl) és a ditolil-etilén (DTE) a korábbi irodalomban leírtak szerint állítottuk elő⁷⁶.
- 1,8-dihidroxi-9(10H)-antracén (dithranol) és az ezüst-trifluoro-acetát (AgTFA; Aldrich): tisztítás nélkül használtuk.
- Indometacin (Fluka; UPAC név: 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1-H-indole-3-acetic acid): tisztítás nélkül használtuk.

3.2 Vizsgálati módszerek

3.2.1 Fényszórás fotometria (Light Scattering)

A dinamikus fényszórás méréseket (DLS) Brookhaven fényszórás fotométerrel végeztük, mely BI-9000 típusú digitális korrelátorból és szabályozható hőmérsékletű goniométerből állt. A fényforrás vertikálisan polarizált, $\lambda=533$ nm hullámhosszú szilárdtest lézersugár volt.

Az előállított kolloid rendszerben a micellák effektív átmérőjét (d_{eff}) a készülék a 90 °-nál mért szórt fény autkorrelációs függvényéből, a lecsengés sebességéből (bomlási állandóból ($\langle \Gamma \rangle$)) számolta, a diffúziós koefficiens (D) pedig a $D = \langle \Gamma \rangle / q^2$ összefüggéssel határoztuk meg, ahol q a szórás vektor.

Az effektív átmérőt a Stokes-Einstein egyenlet adja :

$$D_{eff} = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

ahol k a Boltzmann állandó, T a hőmérséklet és η az oldószer viszkozitása. A részecske méret eloszlást 90° -nál mért szórt fény intenzitásból határoztuk meg, NNLS (nonnegative constraint least squares) módszerrel. A minta polidiszperzitását a μ_2/Γ^2 ahol μ_2 a bomlás függvény második kumulánsa alapján számoltuk.

3.2.2 $^1\text{H-NMR}$

A Neodol minták molekulatömegét $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával vizsgáltuk. A spektrumokat BRUKER AM 360 (360 MHz) rögzítettük. Oldószerként deuterált kloroformot használtunk. A kémiai eltolódás referencia csúcsa a tetrametil-szilán jele volt ($\delta=0$ ppm).

A PMe- β -CD-PEG minták NMR méréseit Bruker DRX-500 spektrométerrel végeztük 300 K-on, D_2O oldószerben, 3-(trimetil-szilil)-propion-2,2,3,3- d_4 sav nátrium sója, mint belső standard mellett. A sztérikus összefüggéseket NOESY próbákkal határoztuk meg, valamint 2D DOSY méréseket végeztünk a molekulatömeg és a szolvatált állapotbeli viselkedésnek a meghatározására.

PIB-b-PVA polimereket is vizsgáltuk $^1\text{H-NMR}$ módszerrel, BRUKER AM 360 típusú készüléken 25°C -on CDCl_3 oldószerben, tetrametil-szilán belső standard mellett.

3.2.3 MALDI-TOF tömegspektrometria

A végcsoportok, valamint a tömegeloszlás megállapítása céljából a polimereket MALDI-TOF tömegspektrométerrel is vizsgáltuk. A méréseket a vizsgált mintától függően reflektron, vagy lineáris módban működő Biflex IIITM (Bruker Daltonik GmbH, Bréma, Németország) készüléken végeztük Time of Flight (TOF) tömeg analizátorral. Az ionok lézer deszorpció során képződtek: 337 nm N_2 lézer, 3 ns impulzushossz, 10^6 - 10^7 W/cm^2 , 4 Hz ismétlési sebességgel 300-szor és 19 kV feszültséggel gyorsítva, pozitív ionokként detektáltuk őket. A spektrumot ismert

molekula tömegű poli-etilén-glikol ($M_n=1450$ g/mol, $M_w/M_n=1,02$) külső standardre kalibráltuk.

3.2.4 UV-VIS spektroszkópia

A dópoláshoz használt Indometacin molekula aromás csoportokat tartalmaz, amelyek UV-VIS spektroszkópiával vizsgálhatóak. A kapott spektrumban 321 nm-nél megjelenő Indometacin abszorbancia csúcsból kalibráló egyenes alapján meghatározható az oldatban annak mennyisége. A méréseinket HP 8453 UV-VIS diódasoros spektrofotométerrel végeztük 190 – 1100 nm hullámhossz között vizes közegben, 1 cm-es kvarcküvetében, szobahőmérsékleten.

3.2.5 Méretkiszorításos kromatográfia (SEC)

A szintetizált PIB-b-PtBVE polimerek molekulatömegét (M_n) és molekula tömeg eloszlását (MWD) méretkiszorításos kromatográfiával határoztuk meg, THF-ban, 35 °C-on, 4 géltöltetű oszloppal szerelt (7,8 x 300 mm, 7 μ m Ultrastyrigel oszlopok: 500, 10³, 10⁴, 10⁵ Å) Waters készüléken, mely Waters 600 HPLC pumpát és Waters 490 UV és Waters 410 törésmutató detektorokat tartalmazott.

Az oligomerek M_n és M_w/M_n értékeit poliizobutilén standardre számoltuk.

3.2.6. Mintaelőkészítés

Fényszórás mérésekhez

Neodol 91 minták esetén: Valamennyi Neodol mintát közvetlenül desztillált vízben oldottuk. A vizet oldás előtt 0,2 µm-es szűrőn szűrtük. A mérésekhez a következő koncentrációjú oldatokat készítettük (3. táblázat):

3. táblázat

Kritikus micella képződési koncentráció meghatározáshoz használt oldatsorozat.

	Neodol 91- 2.5E	Neodol 91- 5E	Neodol 91- 6E	Neodol 91- 8E
koncentráció (mg/ml)	0,0031	0,0500	0,1000	0,1000
	0,0063	0,0700	0,1500	0,2000
	0,0125	0,1000	0,2000	0,2200
	0,0250	0,1200	0,2200	0,2400
	0,0500	0,1300	0,2400	0,2600
	0,1000	0,1400	0,2600	0,2800
	0,1200	0,1500	0,2800	0,3000
	0,1400	0,1600	0,3000	0,5000
	0,1600	0,1700	0,5000	0,7000
	0,1800	0,2000	0,7000	1,0000
	0,2000	0,4000	1,0000	1,5000
	0,3000	0,7000	1,5000	2,0000
	0,3500	1,0000	2,0000	4,0000
	0,4000	1,5000		
		2,0000		

A fényszórás méréshez használt küvettákat és kupakokat az oldatkészítés előtt szűrt vízzel háromszor öblítettük, majd szárítottuk.

PMe-β-CD-PEG minta esetén: A mintából 10 mg/ml koncentrációjú vizes oldatot készítettünk. A mintát 4 órán keresztül pihentettük, hogy az egyensúly beálljon, majd csak ezt követően mértük.

PIB-b-PVA minták esetén: A PIB-b-PVA mintákból közvetlen oldással és dialízissel készítettünk oldatokat. Dializálás előtt a polimer mintákat N,N-dimetil-acetamidban

oldottuk, majd 1 hétig desztillált vízben dializáltuk. Számoltuk a kapott dializált oldat koncentrációját, majd vízzel a megfelelő koncentrációra hígítottuk.

Az oldatsorozatot 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd mérés előtt 1 µm-es szűrőn szűrtük. A koncentráció tartomány valamennyi polimer esetében 0,005-0,5 mg/ml között volt.

PIB-b-PVA micellák dópolása Indometacinnal: A megfelelő PIB-b-PVA mintát és az Indometacint dializálás előtt, N,N-dimetil-acetamidban oldottuk, majd 1 hétig desztillált vízben dializáltuk. Az Indometacin oldhatósága vízben kisebb, mint N,N-dimetil-acetamidban, így a dialízis során a be nem oldódott Indometacin fehér csapadék formájában kivált.

Az oldatsorozatot a mérés előtt 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd 1 µm-es szűrőn szűrtük.

MALDI MS

Neodol minták méréséhez: A DHB mátrix (20mg/ml), a Neodol minta (2 mg/ml) és NaTFA kationizáló komponens (1mg/ml) metanolos oldatokat 10/5/1 (v/v) arányban összekevertük, és a keverékből 0,5 µl-t cseppentettünk fel a mintatartó lemezre majd megszáritottuk.

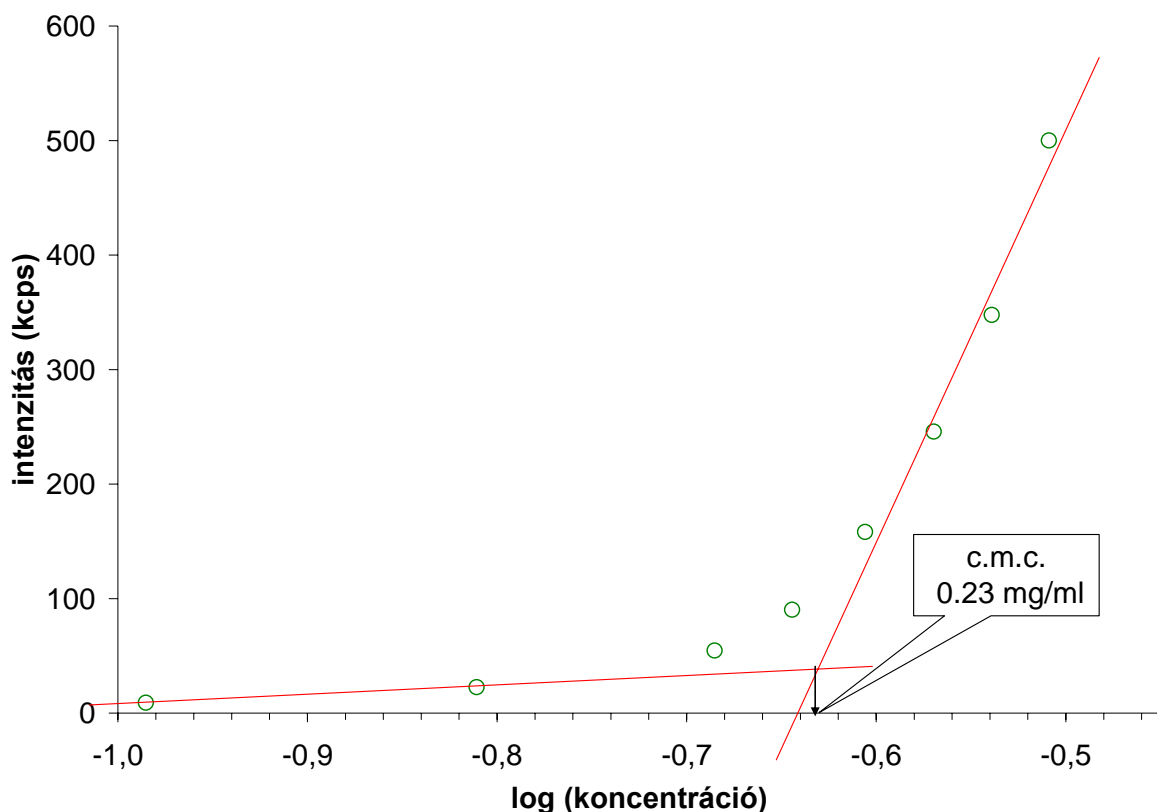
PMe-β-CD-PEG minta méréséhez: PMe-β-CD-PEG (10 mg/ml), DHB (20 mg/ml), NaTFA kationizáló komponens (5 mg/ml) THF-os oldatát 10:6:3 (v/v) arányban kevertük össze (mátrix/minta/kationizáló szer). Az oldatkeverék 1 µl-ét a fém minta lemezre cseppentettük, majd levegőn beszárítottuk.

PIB-b-PVA minta méréséhez: PIB-b-PVA (2 mg/ml), DHB (20 mg/ml), NaTFA kationizáló komponens (1 mg/ml) THF-os oldatát 10:5:1 (v/v) arányban kevertük össze (mátrix/minta/kationizáló szer). Az elegy 0,5 µl-ét a fém minta lemezre cseppentettük, majd levegőn beszárítottuk.

3.3. Kísérleti módszerek

3.3.1. Kritikus micella képződési koncentráció meghatározása

A 90°-nál mért szórt fény intenzitást ábrázoltuk a koncentráció logaritmusának a függvényében. Egy-egy egyenest illesztettünk a görbe kezdeti és a végső szakaszaira. A két egyenes metszéspontjának x tengelyre vonatkoztatott vetülete adja a vizsgált minta kritikus micella képződési koncentrációját (15. ábra).



15. ábra

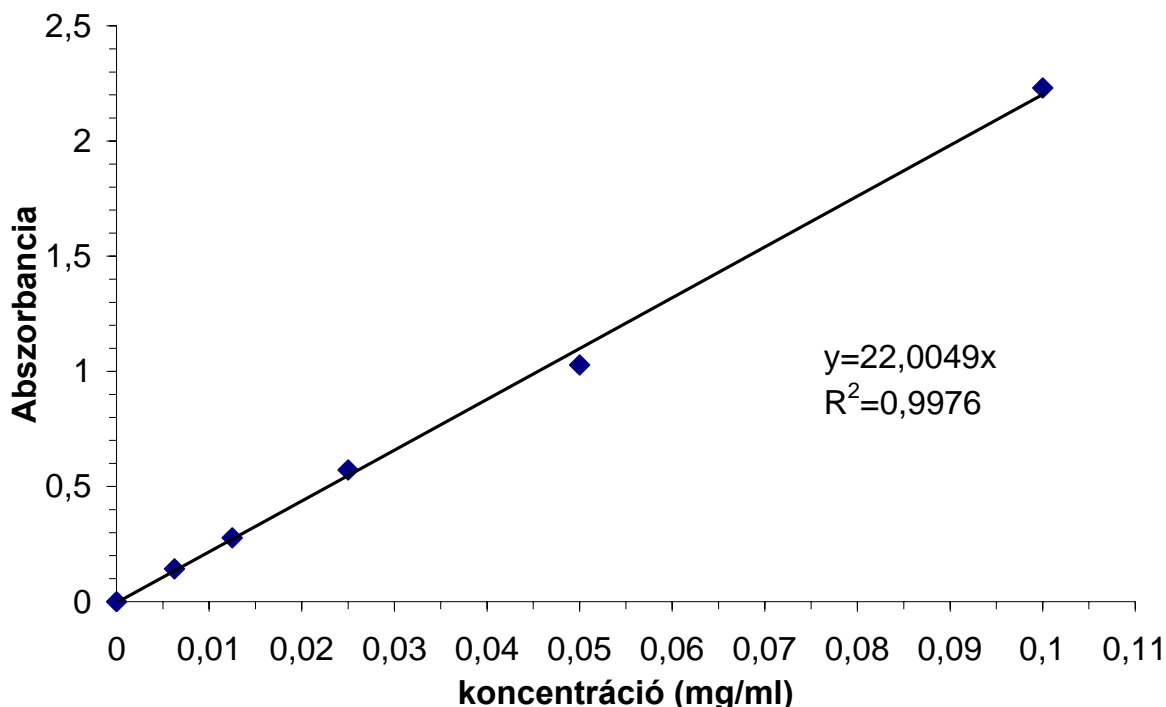
Jellegzetes intenzitás – log (c) görbe, mely alapján a kritikus micella képződési koncentrációkat meghatároztuk.

(Neodol 91-6 E vizes oldata, T=25 °C, $\theta=90^\circ$).

3.3.2. Indometacin koncentráció meghatározása

Az Indometacin vízben gyakorlatilag nem oldódó gyógyszerhatóanyag. Az Indometacin koncentrációt, különböző PIB-b-PVA kopolimer oldatokban, UV-VIS spektroszkópiával határoztuk meg. Ismert koncentrációjú Indometacin oldatsorozatot készítettünk etanol:víz=3:1 (v/v) oldószerkeverékben, majd 321 nm-en mértük az

oldatok abszorbanáciáját. A kapott abszorbancia értékeket ábrázoltuk a koncentráció függvényében (16. ábra) és az így kapott kalibráló egyenest használtuk a későbbi számításainkhoz.



16. ábra

Indometacin UV-VIS kalibrációs egyenese etanol/víz oldószerkelegben
(T=25 °C)

3.3.3. Szintézisek

α,ω -dikarboxil-PEG-PMe- β -CD monoamid (PMe- β -CD-PEG) előállítása

Egy 50 cm³-es gömbömbikba 1,50 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mol) α,ω -dikarboxil-PEG-t, 0,20 g ($1,4 \times 10^{-4}$ mol) PMe- β -CD·HCl és 0,06 g ($3,4 \times 10^{-4}$ mol) EDC·HCl-t oldottunk 20 ml diklór-metánban. A reakciót 0,1 ml Et₃N-nal indítottuk el és 0 °C-on 3 napig mágneses keverővel kevertettük. Majd a reakció elegyet szilikagél oszlopon tisztítottuk 0,01 %(v/v) CH₃COOH tartalmazó 4:1 (v/v) CH₂Cl₂/MeOH eluáló szerrel eluáltuk. A termék színtelen viszkózus folyadék lett (kihozatal: 0,90 g, 41%).

Kromatográfiás tisztítás: A reakció elegyet 5 g szilikagélen szárítottuk, majd egy 100 g szilikagéllal töltött kromatográfiás oszlopra borítottuk, melyet előtte CH₂Cl₂-nal kezeltünk. Az el nem reagált PMe- β -CD-t a tiszta CH₂Cl₂ lemosta az oszlopról, a

termék viszont az oszlop tetején megkötődött. A terméket 4:1:0,01 (v/v) CH₂Cl₂/MeOH/ CH₃COOH oldószer keverékkel mostuk le az oszlopról, ahol az elúció sebessége 1 ml/perc volt. A 20 ml mintát összegyűjtöttük, majd MALDI-TOF MS spektroszkópiával analizáltuk. A következő elúció sorrendet találtuk: (1) nem reagált PMe-β-CD, (2) PMe-β-CD-PEG-PMe-β-CD, mint diszubsztituált termék, (3) PMe-β-CD-PEG és (4) nem reagált dikarboxil-PEG. A tisztítás után az előállított minta csak PMe-β-CD-PEG terméket tartalmazott, az oldószert vákuum desztillációval távolítottuk el.

Poliizobutilén-poli-vinil-alkohol előállítása

A kopolimereket két lépésben állítottuk elő.

Első lépésként poliizobutilén-poli-terc-butyl-vinil-étert (PIB-b-ptBVE) szintetizáltunk.

A polimerizációt -80 °C-on, dry-boxban végeztük nitrogén atmoszférában. 500 ml-es gömblombikba egymást követően bemértünk 53,8 ml hexánt, 37,9 ml MeCl-ot, 4,45 ml DTBP-t, TMPCl-ot és TiCl₄-ot. Ezt követően 5 perc kevertetés után bemértük az izobutilént. Az élő kationos polimerizációval⁷⁷⁻⁸⁰ előállított poliizobutilén lánchoz 1 óra polimerizáció után ditolil-etilént (DTE) adtunk kapcsolószerként, majd újabb 1 óra elteltével Ti(OiPr)₄-t adagoltunk, hogy rendszer Lewis savasságát csökkentsük. A polimer oldat nagy részét 75 ml-es kémcsövekbe öntöttük, majd a maradék elegyben, előhűtött metil-alkohollal megállítottuk a reakciót. A kémcsövekbe öntött elegyekhez számított mennyiségű tBVE-t adtunk, a tervezett PtBVE láncok kialakításához. A tBVE-t 1 órán keresztül hagytuk polimerizálódni, majd az óra végén az elegyekhez metallil-trimetil-szilánt adtunk, és 30 perc múlva valamennyi polimerizációt előhűtött metanollal leállítottuk. A reakció elegyeket metanol ammóniás oldatához öntöttük, elszívó fülke alatt szárítottuk. A polimereket hexánban oldottuk, majd metanollal újra kicsaptuk és így tisztítottuk. A mintákat 24 órán keresztül vákuumban szárítottuk. A polimereket, a hexán maradék eltávolítása érdekében (amelyet a PIB-blokkok megköthetnek), diklór-metánban oldottuk, majd metanollal újra kicsaptuk. A polimereket újabb 24 óráig vákuumban szárítottuk. A száraz polimereket lemértük és számoltuk a konverzió mértékét, amely minden esetben közel 100%-os volt. A molekulatömeg meghatározást GPC-vel THF-ban végeztük.

PIB-b-PVA blokk kopolimer előállítása

A PIB-b-PtBVE-t hidrogén-bromiddal 0 °C-on PIB-b-PVA-á hidrolizáltuk. PIB-b-PtBVE-ből vízmentes diklór-metán oldószerrel 1 %(w/w)-os oldatot készítettünk. Száraz nitrogént vezettünk keresztül az oldaton, hogy az oxigént eltávolítsuk a rendszerből. Folyamatos kevertetés közben lassú áramban, száraz HBr gázt buborékolattunk át az oldaton 30 percen keresztül 0°C-on, ezt követően az oldatot ammóniás metanolba öntöttük és levegőn szárítottuk.

A maradék NH₄Br szennyező eltávolítása miatt, a kopolimereket dialízissel tisztítottuk, majd fagyasztva szárítottuk. Fehér szilárd anyagot kaptunk.

Az előállított kopolimereket a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat

Előállított PIB-b-PtBVE kopolimerek molekulatömegei és polidiszperzitás értékei

Azonosító	M _n (GPC) (g/mol)	M _n (¹ H-NMR) (g/mol)	PD
PIB	900	750	1,19
PIB-b-PtBVE1	5300	5800	1,10
PIB-b-PtBVE2	11700	13000	1,08
PIB-b-PtBVE3	17400	18000	1,08
PIB-b-PtBVE4	25800	24000	1,11

4. Eredmények és értékelésük

4.1 Neodol minták karakterizálása és önszerveződése

A nemionos felületaktív anyagok a legfontosabb vegyületek közé tartoznak az iparban és a kutatásban egyaránt. Az etilén-oxid bázisú felületaktív anyagok legtöbbször különböző molekulatömegű tenzidek keverékei⁸¹.

A nemionos felületaktív anyagokat az ipar számos területén alkalmazzák, így például a tisztítószer, gyógyszer és olajiparban. Az ilyen típusú vegyületek egyik legfontosabb paramétere a HLB érték (hydrophile-liphopile balance), ami egy nemionos tenzid hidrofilitását mutató empirikus érték⁸²⁻⁸³ és a következő összefüggéssel számolható:

$$HLB=20(1 - M_L/M_T)$$

Ahol M_L a molekula hidrofób részének a tömege, M_T pedig a tenzid molekula teljes tömege.

A HLB értékkel jól leírható egy nemionos tenzid emulzióképző tulajdonsága vízes vagy olajos rendszerekben, ezért a nemionos felületaktív anyagok HLB értékének a meghatározása a mindennapi felhasználás szempontjából fontos, mert ezzel behatárolhatók a nemionos tenzidek felhasználási területei is (5. táblázat). Az alacsony HLB értékkel rendelkező nemionos tenzidek jól oldódnak apoláris oldószerekben, míg a nagy HLB értékkel rendelkezők jó vízoldhatóak.

5. táblázat

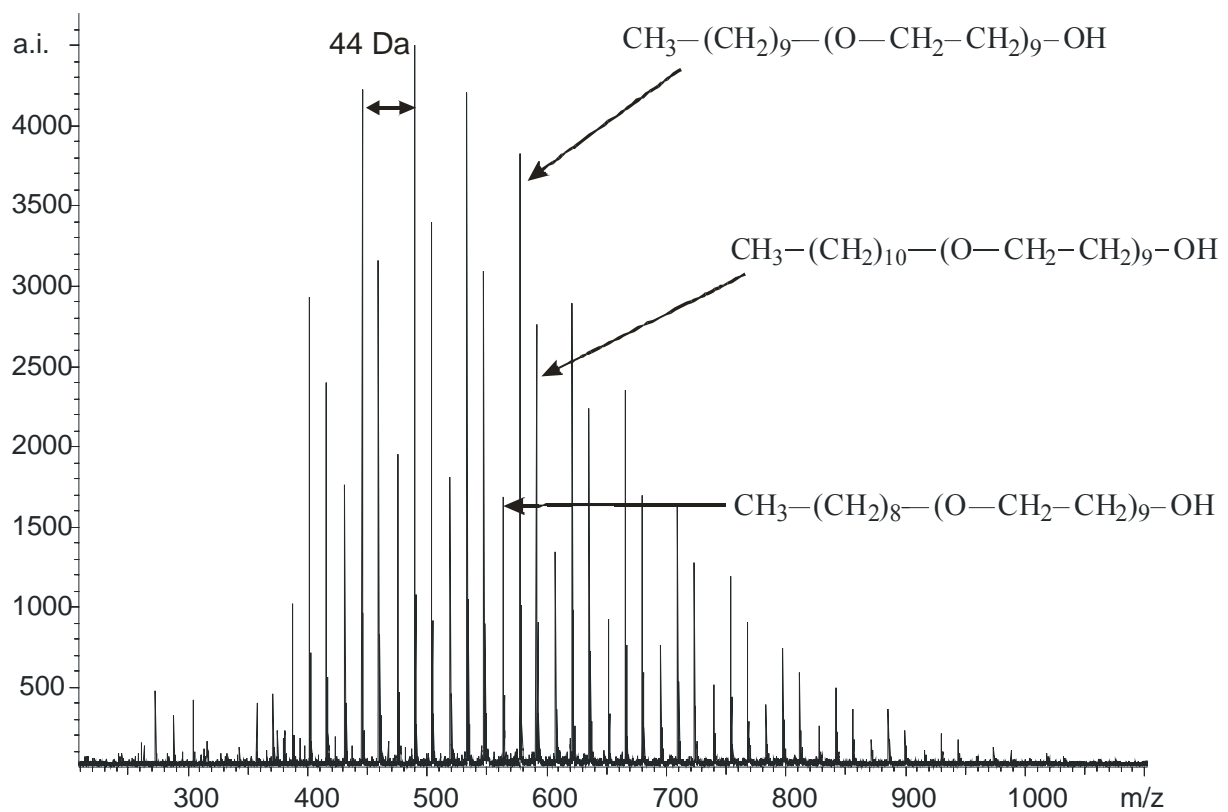
Nemionos tenzidek felhasználása HLB érték alapján

Diszperzió típusa	HLB érték	Felhasználás
Nem diszpergálódik	1-3	
Gyenge diszperzió	3-6	W/O emulgáló szer
Tejszerű diszperzió erős keverés után	6-8	O/W emulgáló szer, nedvesítőszer, detergens
Stabil diszperzió	8-10	
Átlátszó stabil diszperz rendszer	10-13	
Tiszta oldat	13+	szolubizáló

Ha ezeket az anyagokat vízben oldjuk, akkor az amfifilikus molekulák önszerveződése révén változatos formájú aggregátumok jöhetnek létre a molekulaszereztől, és fizikai paramétereiktől függően⁸⁴⁻⁹⁵. A kialakuló aggregátumok mikroszerkezete fontos, mind termékstabilitás, mind környezetvédelmi szempontból.

Vizsgálatainkhoz használt Neodol 91 alkohol-etoxilát sorozat egy az iparban széles körben elterjedt nemionos felületaktív anyag. Mivel ezek polidiszperz rendszerek ezért, mielőtt önszerveződő tulajdonságait vizsgáltuk volna, karakterizáltuk a mintákat.

A Neodol minták tömegeloszlását MALDI-TOF MS technikával vizsgáltuk. A Neodol 91-6E minta MALDI-TOF-MS spektrumát a 17. ábra mutatja, nátrium ionokkal kationizálva:



17. ábra

Neodol 91-6E MALDI-TOF MS spektruma, nátrium ionokkal kationizálva

A MALDI-TOF-MS spektrumban tömeg (M) sorozatok jelennek meg, amely a következő összefüggéssel írható fel:

$$M = M_{cat} + M_{végcsoport} + nM_{EO} + M_a \quad (1)$$

Ahol M_{cat} a kation tömege, $M_{végcsoport}$ a végcsoport tömege, M_{EO} az ismétlődő csoport (ebben az esetben az etilén-oxid) tömege, n az ismétlődő csoportok száma, M_a az alkohol végcsoport tömege.

Az 17. ábrán látható, hogy 3 sorozat van a spektrumban. A legnagyobb intenzitású csúcssorozatot a dekanol bázisú oligomerekből származó csúcsként azonosítottuk, míg a másik két kisebb intenzitású csúcsot az undecil (C_{11}) és a nonil (C_9) alkoholból felépülő oligomerek adják. A fő csúcsok közötti távolság 44 Da, amely pontosan egy etilén-oxid (C_2H_4O) csoport tömegének felel meg. A két szomszédos csúcs közötti tömegkülönbség 14 Da, ami egy metilén csoport (CH_2) tömegének felel meg. Mivel a MALDI technikával azonosítani lehet a mintában a különálló oligomer láncokat, így a számátlag molekula tömeget és a HLB értéket a MALDI-TOF MS spektrum alapján a következő összefüggéssel határozhatjuk meg:

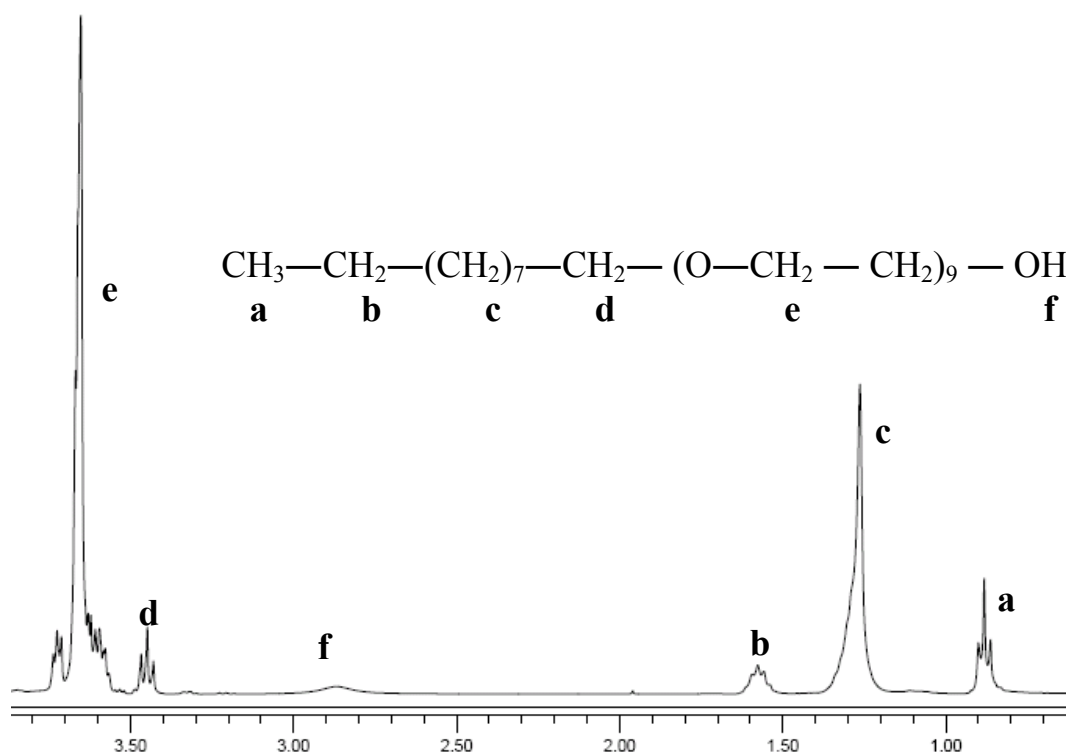
$$M_n = \left(\sum I_i M_i \right) / \left(\sum I_i \right) \quad (2)$$

Ahol I az intenzitás, M_i az i -edik csúcshoz tartozó molekula tömege a spektrumban. A (2) egyenletet visszahelyettesítve a HLB értéket megadó összefüggésbe, a (3) egyenletet kapjuk, amelyben $M_{n,PEO}$ a vizsgált felületaktív molekula poli-etilén-oxid (PEO) részének átlagos molekula tömege, M_n az átlagos molekula tömege ugyanennek a molekulának:

$$HLB = 20 \left[1 - \left(\sum M_{n,PEO} \right) / \left(\sum M_n \right) \right] \quad (3)$$

A MALDI spektrumokból számolt molekula tömegekre és HLB értékekre csak nagy etilén-oxid láncokat tartalmazó molekulák esetén kaphatunk megbízható eredményt, mivel a meghatározáshoz használt egyenletekben azt feltételezzük, hogy valamennyi oligomer lánc egyforma határfokkal ionizálódhat, azaz az ionizáció határfoka független a lánc hosszától. Ez a feltételezés azonban csak a hosszú EO láncot tartalmazó molekulák esetén igaz, de azon oligomerekre, amelyek rövid EO láncokat tartalmaznak ez a feltételezés már nem minden esetben helytálló, azaz az ionizáció határfoka nagyban függhet a lánc hosszától.

Mivel a MALDI technika egy viszonylag gyors eljárás a molekula tömegek meghatározására ezért vizsgáltuk, hogy alkalmazható-e, a vizsgált Neodol sorozat molekula tömegének a meghatározására. A minták számátlag molekula tömegét $^1\text{H-NMR}$ módszerrel is meghatároztuk (18. ábra), és ezt tekintettük referencia molekula tömegnek és az ebből számolt HLB értéket pedig referencia HLB értéknek.



18. ábra

Neodol 91-6E minta $^1\text{H-NMR}$ spektruma

Az $^1\text{H-NMR}$ spektrumból a molekula tömegeket a (4) egyenlet alapján számolhatjuk ki:

$$M_n = \left[\left(S_{\text{OCH}_2} / S_{\text{CH}_3} \right) (3/4) M_{\text{EO}} \right] + M_{\text{alc}} \quad (4)$$

Ahol S_{CH_3} a véghelyzetű metil csoportok jel intenzitása (0,9 ppm), S_{OCH_2} az etilén oxid egységek OCH_2 csoportjainak jel intenzitása (3,7 ppm), M_{EO} az ismétlődő etilén-oxid egységek molekula tömege (44 g/mol) és M_{alc} a kiindulási alkohol molekula tömege (átlagosan 158 g/mol). A számátlag HLB értéket az $^1\text{H-NMR}$ spektrumból az (5) összefüggés alapján határoztuk meg:

$$\text{HLB} = \left[\left(S_{\text{OCH}_2} / S_{\text{CH}_3} \right) (3/4) M_{\text{EO}} \right] / M_n \quad (5)$$

A $^1\text{H-NMR}$ és MALDI-TOF-MS spektrumokból meghatározott M_n és HLB értékeket a 6. táblázatban foglaltuk össze:

6. táblázat.

MALDI-TOF-MS és $^1\text{H-NMR}$ módszerekkel meghatározott Neodol minták számátlag molekulatömege és HLB értéke

	Neodol 91-2.5E	Neodol 91-5E	Neodol 91-6E	Neodol 91-8E
Kiindulási alkohol	$\text{C}_9\text{-C}_{11}$	$\text{C}_9\text{-C}_{11}$	$\text{C}_9\text{-C}_{11}$	$\text{C}_9\text{-C}_{11}$
M_n (g/mol), MALDI/ ^1H NMR/gyártó	429/257/270	506/370/387	590/410/424	614/486/512
HLB, MALDI/ ^1H NMR	12,8/7,7/8,1	13,8/11,5/11,6	14,6/12,3/12,5	14,8/13,5/13,7
HLB MALDI/ ^1H NMR eltérése a gyártó által megadott értéktől (%)	58/5	19/0,9	17/1,6	8/1,4

A táblázat adataiból jól látható, hogy jelentős különbség van a MALDI-TOF MS-sel és az $^1\text{H-NMR}$ -rel meghatározott molekula tömegek és HLB értékek között. Az adatokból egyértelműen látszik, hogy a MALDI-TOF-MS spektrumokból számított M_n és HLB értékek minden esetben nagyobbak, mint az $^1\text{H-NMR}$ -rel meghatározott értékek.

A különbségek a két módszerrel meghatározott M_n és HLB értékek között csökkennek az EO csoportok számának növekedésével az összetartozó Neodol minták esetében.

Ezen eredmény azt mutatja, hogy a MALDI-TOF MS spektrumban a nagyobb EO láncot tartalmazó oligomerekből származó jelek lesznek a meghatározóak és nem a rövidebb EO láncokat tartalmazóak, ami egy eltolódást okoz a nagyobb M_n értékek felé. Ennek az eltolódásnak a magyarázata, hogy azok az oligomerek, melyek hosszabb hidrofíli rész tartalmaznak (több EO egységet) könnyebben ionizálódnak, és ezeknek a molekuláknak az ionizációs hatásfoka magasabb, mint a rövidebb EO

csoportokat tartalmazó oligomereknek. Ezt a következtetést támasztotta alá az a megfigyelésünk is, hogy a Neodol 91-2.5E minta MALDI-TOF-MS spektrumaiból teljes egészében hiányoznak a 255, 269 és 283 m/z csúcsok (megfelel a 2 EO csoportot tartalmazó Neodol 91-2.5 E minta nátriummal ionizált adduktoknak), ami jelzi ezen oligomerek nagyon gyenge ionizációs hatásfokát.

Míg az M_n és a HLB érték jelentősen függenek az EO lánc hosszától, addig a C_9 , C_{10} és C_{11} alkoholokból felépülő oligomerek relatív csúcsintenzitása ($r(C_9)$, $r(C_{10})$, $r(C_{11})$) független az EO egységek számától, amit a 19. ábra is mutat. A relatív csúcsintenzitásokat 6-8 egyenlet alapján határoztuk meg, ahol I_{C_9} , $I_{C_{10}}$ és $I_{C_{11}}$, a C_9 , C_{10} és C_{11} alkoholokból felépülő oligomerek MALDI-TOF MS csúcsintenzitásai.

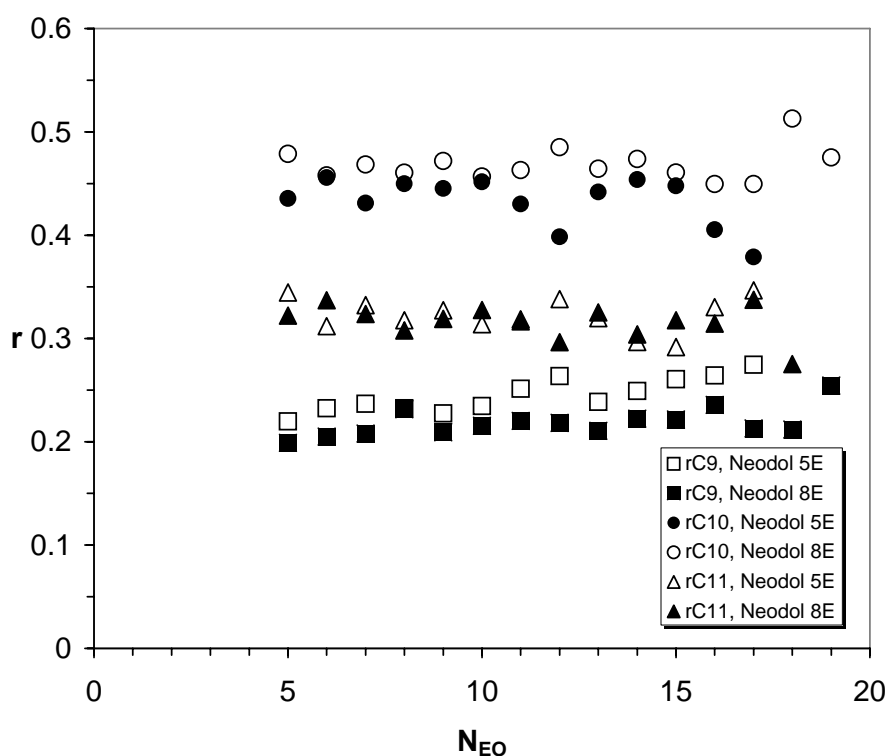
$$r(C_9) = I_{C_9} / (I_{C_9} + I_{C_{10}} + I_{C_{11}}) \quad (6)$$

$$r(C_{10}) = I_{C_{10}} / (I_{C_9} + I_{C_{10}} + I_{C_{11}}) \quad (7)$$

$$r(C_{11}) = I_{C_{11}} / (I_{C_9} + I_{C_{10}} + I_{C_{11}})$$

$$r(C_{11}) = 1 - r(C_9) - r(C_{10}) \quad (8)$$

Az eredményeket a 19. ábrán mutatjuk be. A C_9 , C_{10} és C_{11} alkohol alapú oligomerek relatív csúcsintenzitása azonos, alacsony (4-5 EO egység) és magas (18-19 EO egység) EO összetétel esetén is, függetlenül a Neodol minták természetétől.



19. ábra

Neodol 91-5E és Neodol 91-8E MALDI-TOF MS csúcsok relatív intenzitása (r) az EO csoportok számának függvényében (n_{EO}).

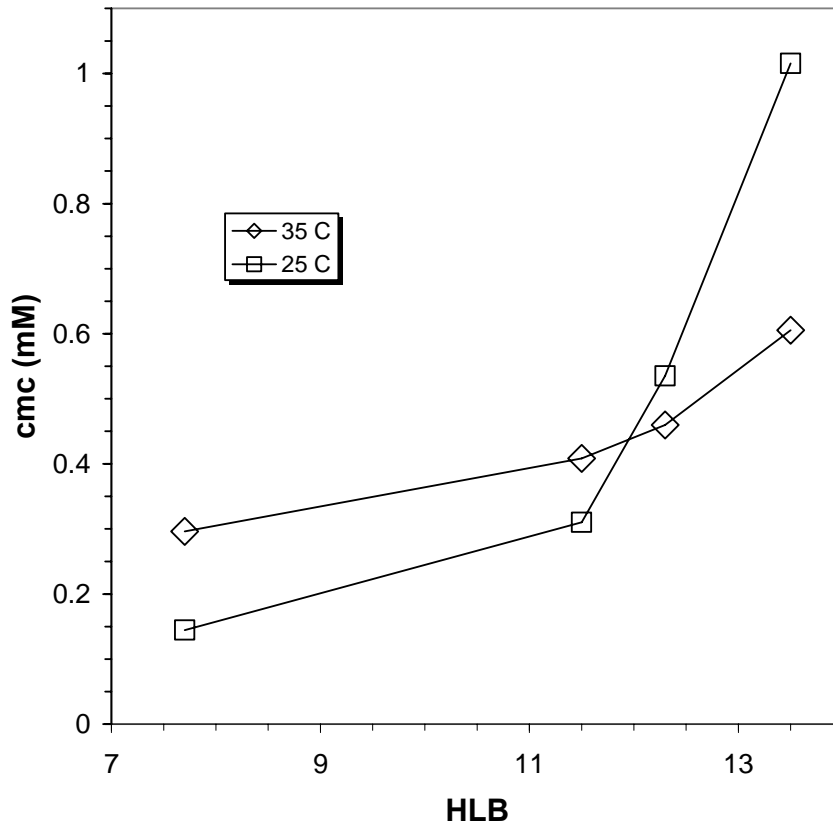
A 19. ábra alapján, valamint feltételezve, hogy a végcsoportok módosítása egy vagy két CH_2 egységgel nincs jelentős hatással az ionizáció hatásfokára, arra következtethetünk, hogy valamennyi Neodol minta megközelítőleg 50% C_{10} , 30% C_{11} és 20% C_9 alkoholból épült fel.

Mivel általánosan elfogadott, hogy az 1H -NMR protonok jele arányos a proton koncentrációval, ezért mi is elfogadtuk, hogy a 1H -NMR-rel kapott M_n és HLB értékek a helyesek.

Neodol minták önszerveződése

Vizsgáltuk, hogyan változik a kritikus micella képződési koncentráció a Neodol minták HLB értékének a változásával. Azt vártuk, hogy a nagyobb hidofil részt tartalmazó minták (ami magasabb HLB értéket is jelent), jobban oldódnak vízben, mint azok, amelyek rövidebb hidofil láncsal rendelkeznek. A lipofil rész hossza

minden minta esetén állandó volt. Ezért azt is vártuk, hogy a különböző Neodol minták cmc-je növekszik a HLB értékkel, amit a méréseink be is igazoltak, ezt a 20. ábrán mutatjuk be:



20. ábra

Neodol minták cmc változása a HLB érték függvényében
T=25 °C, 35 °C

Azért, hogy a kritikus micella képződési koncentráció HLB érték függését megmagyarázhassuk, először a micella képződés termodinamikájából kell kiindulnunk. A micella képződés szabadentalpiája a (9) egyenlettel adható meg:

$$\Delta G_{mic}^{\circ} = RT \ln(cmc) \quad (9)$$

A ΔG_{mic}° kifejezhető, mint

$$\Delta G_{mic}^{\circ} = \Delta G_{lip}^{\circ} + \Delta G_{hyd}^{\circ} \quad (10)$$

Ahol ΔG_{lip}° és ΔG_{hyd}° a lipofil és a hidrofil rész hozzájárulása a teljes szabadentalpiához.

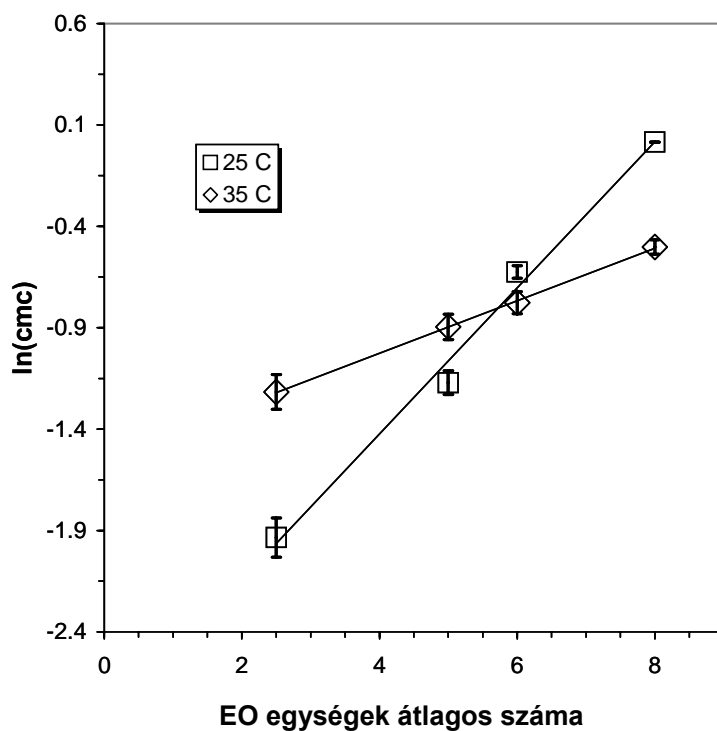
Ha ΔG_{EO}° egy EO csoport szabadentalpiájának a hozzájárulása a ΔG_{hyd}° -hoz, akkor n számú EO csoportból álló hidrofil rész esetén a ΔG_{hyd}° -t a következő összefüggéssel fejezhetjük ki:

$$\Delta G_{hyd}^\circ = n\Delta G_{EO}^\circ \quad (11)$$

A (10) és a (11) egyenletet visszahelyettesítve a (9) egyenletbe akkor a következő összefüggést kapjuk:

$$\ln(cmc) = \Delta G_{lip}^\circ / (RT) + n\Delta G_{EO}^\circ / (RT) \quad (12)$$

A (12) egyenlet azt mutatja, hogy ha az $\ln(cmc)$ -t ábrázoljuk a molekulában található EO csoportok számának (n) a függvényében, akkor egyenest kell kapjunk, ahol az egyenes meredeksége $\Delta G_{EO}^\circ / RT$. Itt kell megjegyezni, hogy ez csak abban az esetben igaz, ha a lipofil rész nem változik. A fenti levezetés igazolására az $\ln(cmc)$ -t ábrázoltuk az átlagos EO szám függvényében különböző hőmérsékleten (21. ábra).



21. ábra

$\ln(cmc)$ változása az EO átlagos számának függvényében
(T=25 °C, 35 °C)

A kapott egyenesek meredekségéből meghatároztuk, hogy $\Delta G_{EO}^{\circ} = 0,9$ kJ/mol 25 °C-on és 0,3 kJ/mol 35 °C-on.

Ez alapján a kritikus micella képződési koncentráció HLB érték függése most már könnyen megmagyarázható, ha figyelembe vesszük, hogy az EO csoportok átlagos száma arányos HLB/(20-HLB) értékkel.

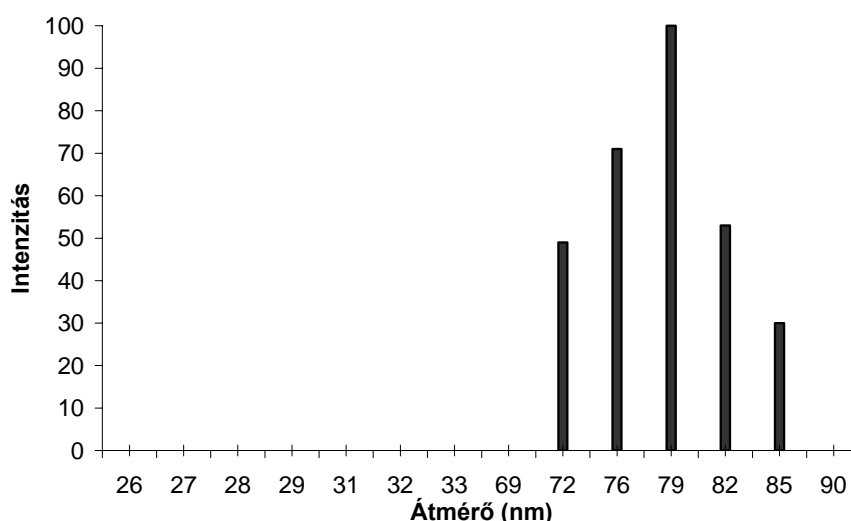
Vizsgáltuk a Neodol mintákból képződött micellák méretét is fényszórás fotométerrel. A DLS mérések eredményét a 7. táblázatban foglaltuk össze:

7. táblázat

Effektív micella átmérők 25 és 35 °C-on, DLS módszerrel meghatározva. A zárójelben a részecske méret eloszlását is feltüntettük

	Neodol 91-2.5E	Neodol 91-5E	Neodol 91-6E	Neodol 91-8E
Effektív átmérő (nm), T=25 °C	326 (0,29)	135 (0,33)	60 (0,20)	5,4 (0,48)
Effektív átmérő (nm), T=35 °C	232 (0,49)	78 (0,29)	73 (0,18)	6,6 (0,31)

A legtöbb rendszer unimodális méret eloszlást mutatott (22. ábra).

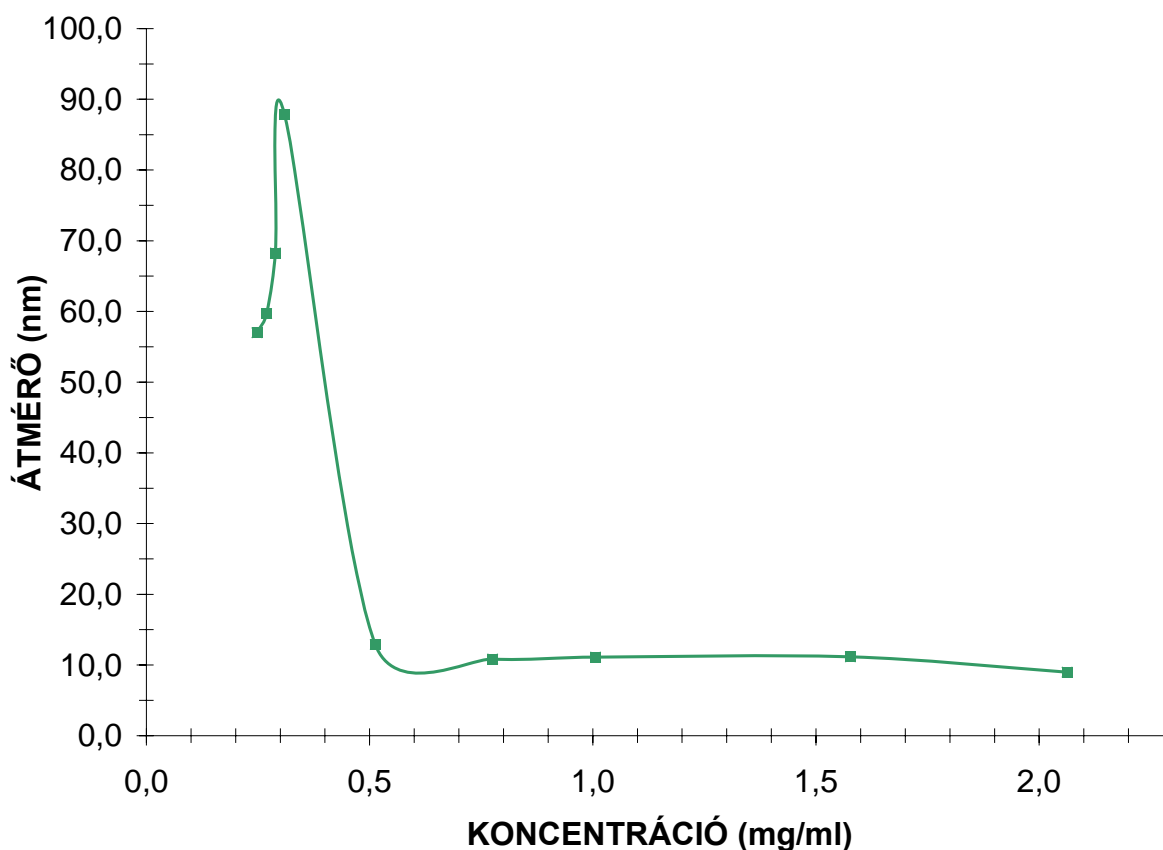


22. ábra

Neodol 91-6E mintából képződött micellák méret eloszlása vízben
(T= 25 °C, c=0,24 mg/l, $\theta=90^{\circ}$)

A táblázat adataiból jól látható, hogy a micella mérete csökken a HLB érték növekedésével. A legnagyobb micella méreteket a Neodol 91-2.5E mintánál mértünk, míg a legkisebb méretűeket a Neodol 91-8E minta esetén. Megfigyeltük, hogy a micella méret növekedés a Neodol 91-6E esetén megközelítőleg tízszeres, összehasonlítva a Neodol 91-8E mintákkal. Ez a nagy micella méret növekedés még meglepőbb, ha figyelembe vesszük, hogy az EO csoportok átlagos száma megközelítőleg mindössze 25%-kal csökkent. Blokk kopolimerek esetén jól ismert, hogy blokkszelektív oldószerben oldva az ilyen típusú vegyületeket, mind az összetételük mind a szerkezetük befolyásolja a képződő aggregátum szerkezetét és méretét. Az nyilvánvaló, hogy a Neodol minták esetén a micella méret nagyban függ hidrofíli rész hosszától. Már korábban bizonyították, hogy a rövid jól oldódó részt tartalmazó tenzideket blokkszelektív oldószerben oldunk (pl. hidrofíli lánc rövid a hidrofóbhoz képest, és poláris oldószert használunk), vezikula képződése a valószínűbb. Ha a jól oldódó lánc hossz növekszik, egyre inkább mag-héj típusú micellák képződése várható. A Neodol minták esetében a vízben jól oldódó rész az EO lánc, ezért az EO lánc hossza meghatározza a vízben képződő aggregátumok méretét és szerkezetét. Az aggregátumok mérete függ a hőmérséklettől is. A legvalószínűbb, hogy a hőmérsékletfüggést az EO lánc és a víz molekulák közötti kölcsönhatás okozza. A hőmérséklet emelése a konformáció változáshoz vezethet, ami azt jelenti, hogy alacsonyabb hőmérsékleten a polárisabb konformer a dominánsabb, míg magasabb hőmérsékleten a kevésbé poláris rész lesz a meghatározó. Az ilyen típusú újraszerveződésre mutat jó példát a micella méret változása a hőmérséklet függvényében a Neodol minták esetén.

A Neodol 91-6E minta esetén megfigyeltük, hogy a koncentráció növelésével a micellák mérete 0,3 mg/ml koncentrációig nő, majd hirtelen lecsökken, mintegy tizedére (23. ábra).



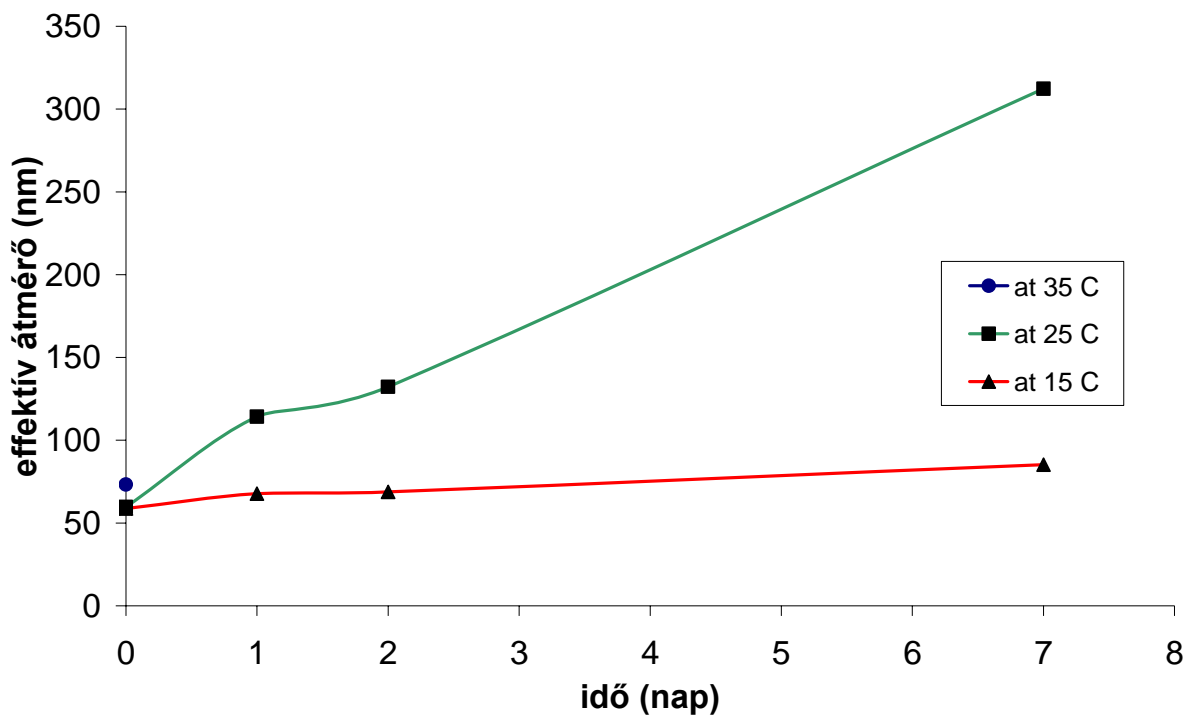
23. ábra

Micella átmérő változása a koncentráció függvényében Neodol 91-6E minta esetén
(T=25 °C)

Ezt a jelenséget 25 és 35 °C-on is tapasztaltuk. A jelenség legvalószínűbb magyarázata, hogy a koncentráció növelésével növekszik a micellák száma. Egy bizonyos koncentráció fölött a micellákon szóródó fényt a rendszerben jelenlévő micellák elnyelik, így a detektorba jutó fény intenzitása jelentősen lecsökken. A készülék a kisebb szórt fényintenzitás alapján kisebb micella átmérőt mér.

Vizsgáltuk a micellák időbeli stabilitását is. A vizsgálat időtartama minden esetben egy hét volt. A méréseket 15, 25 és 35 °C-on végeztük, az oldat készítésekor valamint 1-2-7 nap után. A mintákat a két mérés között is a mérés hőmérsékletén termosztálva tartottuk. A Neodol 91-5E és 6 E minták esetén micellák mérete növekedett az idő függvényében és ez a méretnövekedés a hőmérséklet emelkedésével egyre nagyobb mértékű volt. 35 °C-on már 2 nap után sem tudtuk a micellák méretét

meghatározni, a lézer fényben átúszó aggregátumok miatt, ugyanakkor a 15 °C-on a micellák mérete alig változott (24. ábra).



24. ábra

Neodol 91-6E minta micella átmérő változása az idő függvényében különböző hőmérsékleten

A diszperz rendszereinkben magasabb hőmérsékleten az aggregációs folyamatok lényegesen gyorsabban játszódtak le, mint alacsony hőmérsékleten. Mivel nemionos tenzideket használtunk, a micellákat hidrát réteg stabilizálja és akadályozza meg a diszperz rendszer azonnali koagulálását. A hőmérsékletet emelve a tenzid molekulák etilén-oxid csoportjainak (így a micellának is) a hidratációja csökken, ami először micella méret növekedését okozza, majd a hőmérséklet további növelésével a rendszerben két fázis kialakulásához vezet. A képződött aggregátumok nagysága sokszorosa a kiindulási micella méretének. Ez a folyamat a hőmérséklet növelésével gyorsul. A Neodol 91-2.5E és 8E minták esetén (azaz a legkisebb és legnagyobb EO láncot tartalmazó tenzidek esetén) a micellák mérete számottevően nem változott az idővel, még a 35 °C-on sem. Aminek az lehet a magyarázata, hogy a Neodol 91-2.5 E minta esetén az etilén-oxid lánc hossza nagyon rövid, míg a Neodol 91-8E mintáknál túl hosszú ahhoz, hogy abban a hőmérséklet tartományban, amiben dolgoztunk (25

± 10 °C) a molekulák hidratációját a hőmérséklet emelése jelentősen befolyásolhatta volna.

4.2. Egy új β -ciklodextrin konjugátum előállítása és önszerveződése

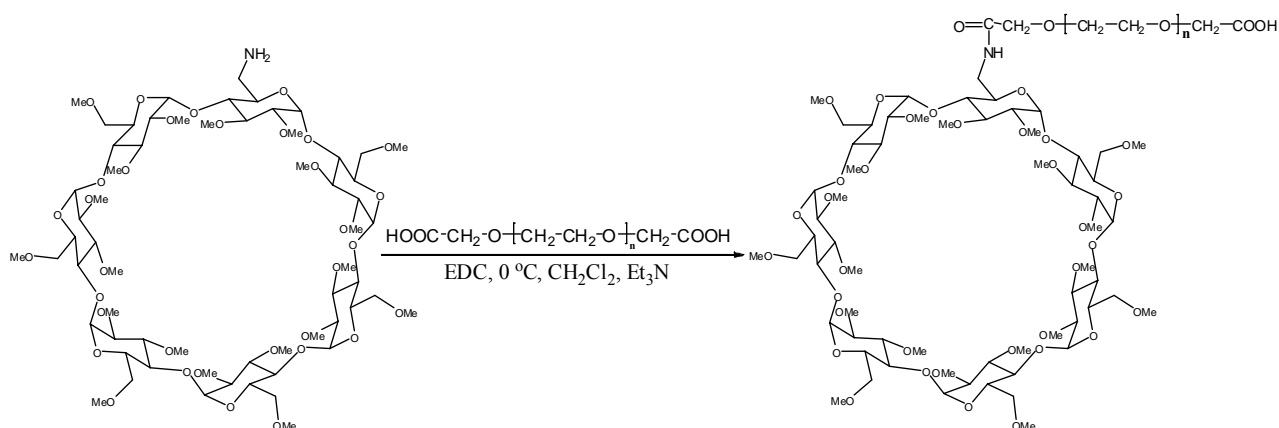
A ciklodextrinek egy nagyon fontos alosztályát alkotják az olyan nem kovalens ciklodextrin származékok, mint a rotaxánok. A ciklodextrinek és a poliéterek származékaiként jöhetnek létre rotaxán szerkezetek, a makrociklus üregén keresztül. A CD üregek viszonylag kötött mérete kisebb komplex képző képességéhez vezet. Ennek a nem kívánt tulajdonságnak elkerülésére a ciklodextrinekhez kovalens kötéssel polietilén és polipropilén-glikolok kapcsolhatóak, minek következtében egy olyan előnyös tulajdonságokkal rendelkező molekulát kapunk amelynek a makrociklus üregei szabadok és ez felhasználható pl. idegrendszerre ható gyógyszerhatóanyagok szállítására az agyba⁹⁷⁻⁹⁸. A ciklodextrinek aktív funkciós csoportjainak száma metilezéssel csökkenthető. Pontosan egy szubsztituálható hely létrehozása (pl. egyetlen amino csoport kialakítása) jó lehetőséget biztosít, egy rendezett szerkezet kialakítására a polimer lánc végén⁷⁵. A CD gyűrűhöz kapcsolódó nyitott csoportok és elegendően nagy CD üregek megfelelő helyet tudnak biztosítani más, fontos gyógyszer hatóanyag molekuláknak. További előny, hogy a szabadon maradt reaktív csoport a polimer lánc másik végén lehetőséget ad egy bizonyos sejtcsoportra célzott hatóanyagmolekula tervezésére.

Amfifilikus blokk kopolimerek, egy hidrofil és egy hidrofób blokkból állnak, melyek mind a kutatásban mind a gyakorlati felhasználásban nagy jelentőséggel bírnak⁹⁹. Ahogy azt már a bevezető során említettük az amfifilikus blokk kopolimerek önszerveződése révén változatos polimer aggregátumok jöhetnek létre vízben vagy szerves oldószerekben, ezek az aggregátumok lehetnek micellák, vezikulák vagy pálcika alakú aggregátumok¹⁰⁰. Ugyanezt a jelenséget várhatjuk, ha az egyik blokkot nagyméretű szubsztituensre cseréljük. Az olyan természetes molekulák, mint a ciklodextrinek és származékai olcsó alternatívát jelentenek mindkét típusú blokk helyettesítésére. A ciklodextrinek nagyon jól használhatóak, mint fogadó komplexképző molekulák, a különböző aromáktól egészen a gyógyszeripari

alkalmazásukig¹⁰¹. Ma a kutatások egyik fontos területét képezik a különböző polimer láncokhoz kapcsolt ciklodextrin molekulák, és már számos különböző származékukat állították elő egészen a CD középpontú csillag polimerekig¹⁰²⁻¹⁰³. Ezek a vegyületek széles körben alkalmazhatóak a gyógyszeripar minden területén kivételes komplexképző tulajdonságaik miatt¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Az eddig tanulmányokban közös, hogy a kiindulási anyag minden esetben nem módosított ciklodextrin volt, valamint csak a gyűrű komplexképző tulajdonságait használták ki. Jelen ismereteink alapján még senki nem állított elő ciklodextrin alapú amfifilikus polimer molekulát. A hidofil polimer lánc és a módosított hidrofób ciklodextrin gyűrű kombinációjának legnagyobb előnye, hogy molekuláris szinten felüli szerkezeteket hoznak létre és ugyanakkor jó komplex képzők is egyben. A micella/vezikula magja dőpolható, függetlenül a ciklodextrin gyűrű üregétől ezért megteremti a lehetőségét új típusú multifunkcionális gyógyszerek előállításának.

Munkánk során permetil-6-amino-6-deoxy- β -ciklodextrint (PMe- β -CD) polietilén-glikollal (PEG) kapcsoltunk össze és vizsgáltuk az önszerveződő tulajdonságát.

A PMe- β -CD-PEG molekulát az α,ω -dikarboxil-PEG és PMe- β -CD reakciójával állítottuk elő, melyet a 25. ábrán mutatunk be:

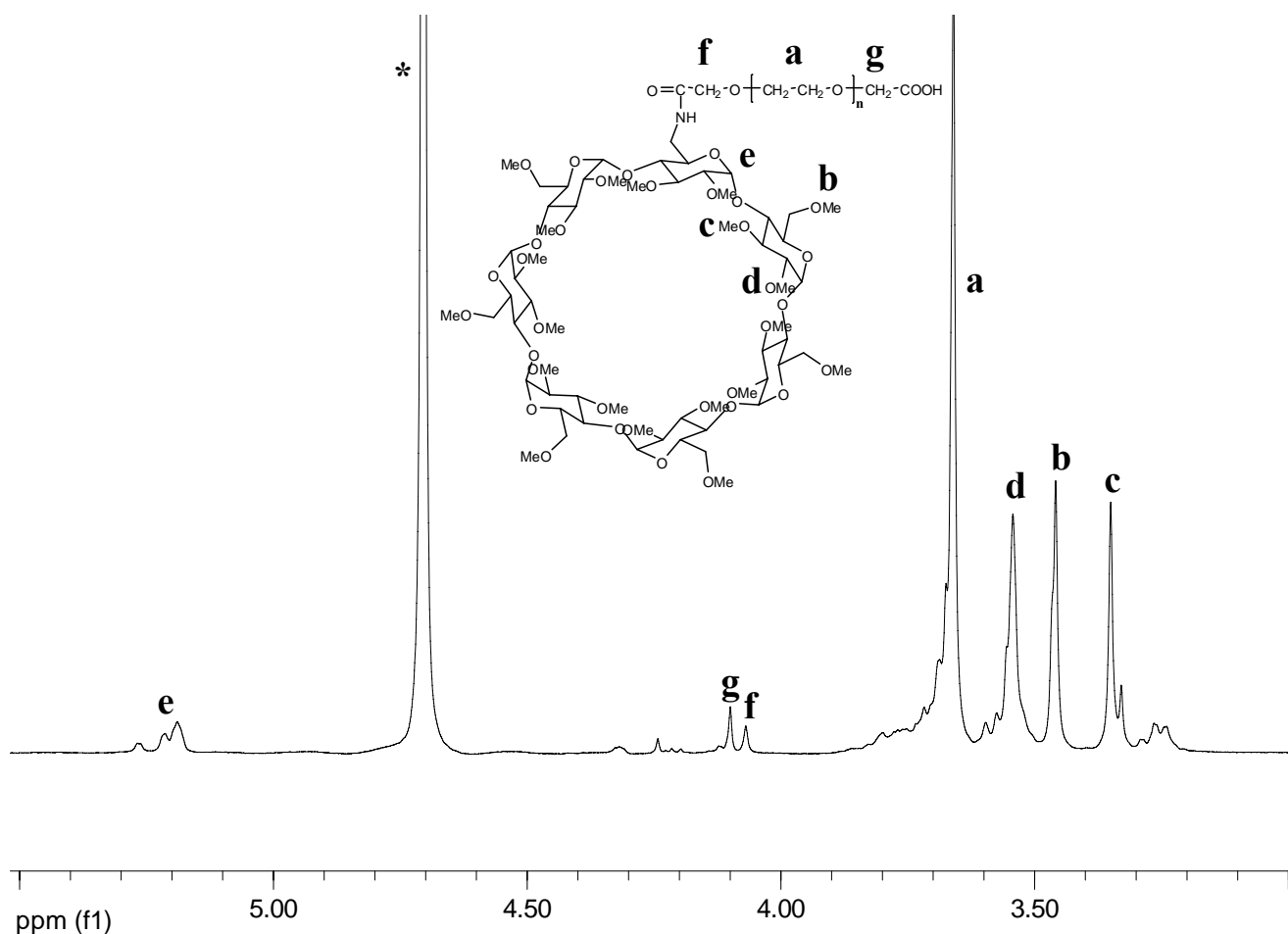


25. ábra

PMe- β -CD-PEG előállítása

A terméket oszlop kromatográfias módszerrel tisztítottuk, amely során eltávolítottuk a nem reagált PEG-t és PMe- β -CD-t, valamint a kis mennyiségben képződött

PMe- β -CD-PEG-PMe- β -CD-t. A kapott késztermékünk tisztaságát méret kizorításos kromatográfiával (GPC-vel) ellenőriztük. A kromatogram mindössze egyetlen éles csúcsot tartalmazott, mely a tiszta késztermékünk volt. A késztermék szerkezetének az igazolására elkészítettük a minta $^1\text{H-NMR}$ spektrumát, amelyet a 26. ábra mutat be:



26. ábra

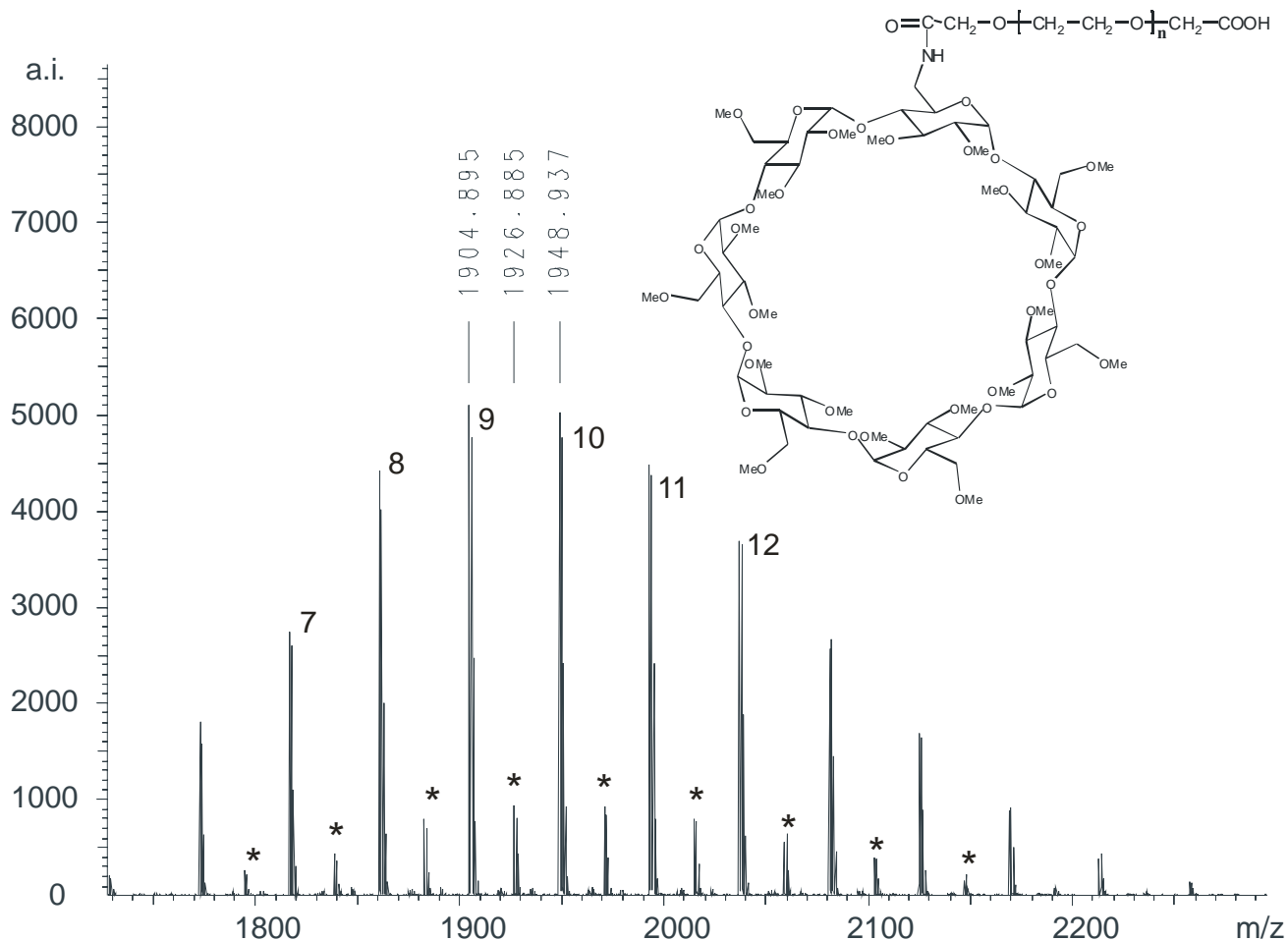
α,ω -dikarboxil-PEG-PMe- β -CD $^1\text{H-NMR}$ spektruma. A csillaggal jelzett nagy csúcs a jelen lévő vízhez tartozik.

($T=300\text{ K}$, $c=10\text{ mg/ml D}_2\text{O}$ oldószerben)

A spektrumon 3,3-3,6 ppm között látható a PMe- β -CD egység metoxi csoportjainak a jele és 3,7 ppm találjuk a PEG lánc metilén csoportjainak a jelét. A PMe- β -CD gyűrű anomer protonjának a jele is tisztán megjelenik 5,2 ppm-nél. A gyűrű metilidén (CH) protonjainak az azonosítása nem lehetséges, mert azok átfednek a PMe- β -CD gyűrű és PEG lánc széles OMe és CH_2 jeleivel. Számításainkat a jelek integráljai alapján

végeztük, és azt találtuk, hogy a PMe-β-CD és a PEG mol aránya 1:1 a molekulában, mely megfelel a várt aránynak. A spektrumon 4,07 ppm-nél megjelenik még egy szinglett csúcs, amely az amid kötés melletti CH₂ csoportnak felel meg.

Azért, hogy kizárhassuk a lehetséges molekulán belüli zárvány komplexet és további információkat kaphassunk a szerkezetről, MALDI-TOF MS méréseket végeztünk. A MALDI-TOF MS spektrumot a 27. ábrán mutatjuk be:



27. ábra

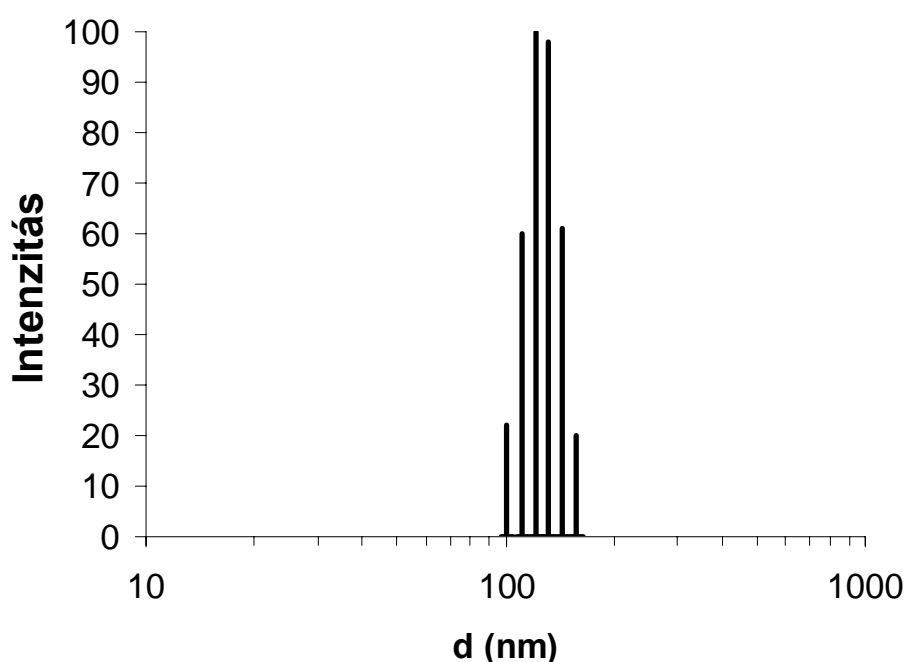
α,ω-dikarboxil-PEG-PMe-β-CD MALDI-TOF MS reflektoron módban felvett spektruma. A csillaggal jelölt kis csúcsok a protonált molekulákból származnak, míg a fő csúcsok melletti számok a PEG lánc etilén-oxid csoportjainak a számát (n) jelölik.

A MALDI-TOF MS spektrumban megjelenő tömeg sorozatokat (M) a következő összefüggéssel fejezhetjük ki:

$$M = M_{cat} + M_{végcsoport} + nM_r$$

Ahol M_{cat} a kation, $M_{végcsoport}$ a végcsoportok és M_r az ismétlődő egységek tömegét jelentik, n pedig a polimerizáció fokot. A fő csúcssorozatot a nátriummal kationizált terméként azonosítottuk, míg a kis csúcssorozatokat a protonált molekulákhoz tartoznak. A mért molekula tömegek megegyeztek a várt PMe- β -CD-PEG molekula tömegekkel. Például, a MALDI-TOF MS spektrumban a legnagyobb intenzitású csúcs 1905,02 Da-nál jelenik meg, ami 8 etilén-oxid csoportot tartalmazó nátriummal kationizált PMe- β -CD-PEG nek felel meg, míg a számított érték erre az oligomerre 1904,95 Da.

Ellentétben a kiindulási PMe- β -CD-el a termékünk jól oldódik vízben. Opálos oldatot kapunk, amely aggregátumok képződésére utal. A viszonylag kis PEG lánc elegendően nagynak mutatkozott ahhoz, hogy a nagy hidrofób cukor molekulát oldatba vigye. A vizes oldatban kialakuló aggregátumokat DLS mérésekkel vizsgáltuk. A méret eloszlásokat a 28. ábrán mutatjuk be:



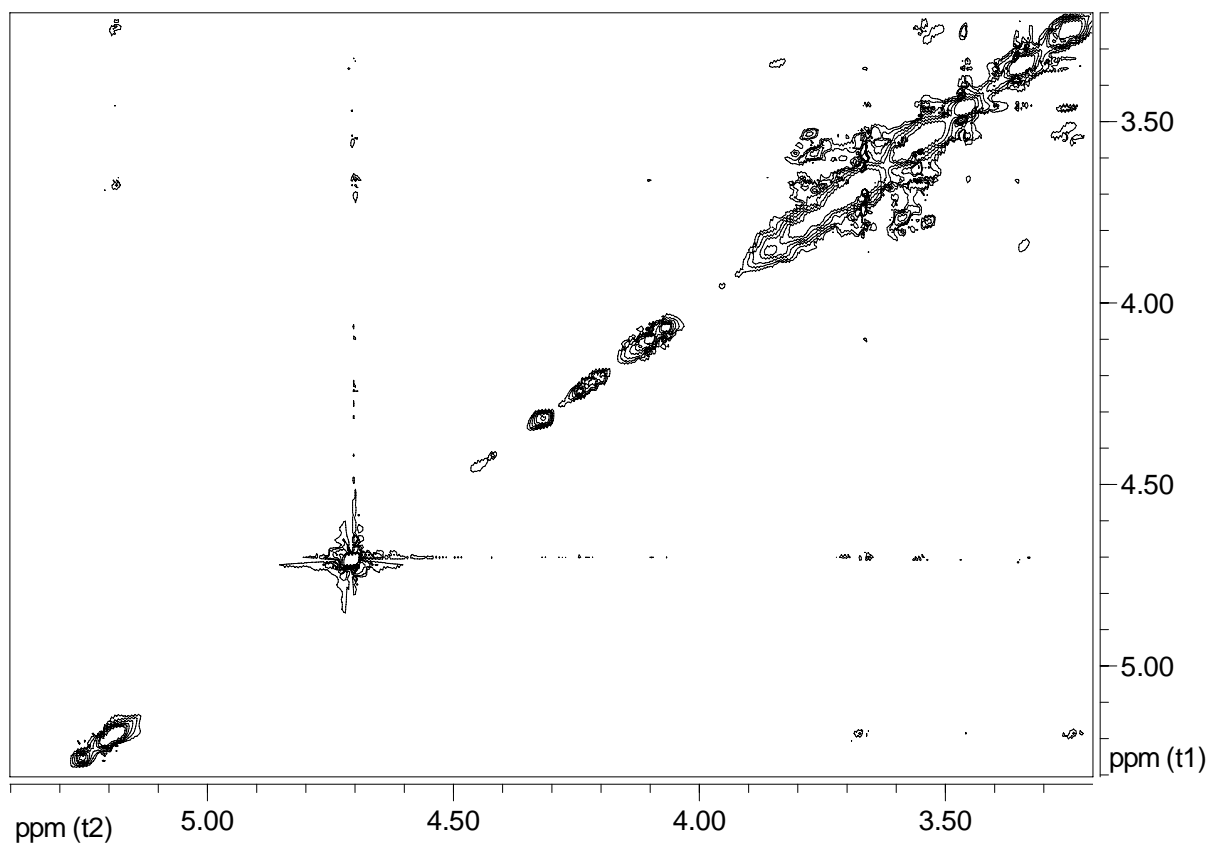
28. ábra

PMe- β -CD-PEG vízben képződött aggregátumok részecske méret eloszlása
($T=25\text{ °C}$, $c=10\text{ mg/ml}$, $\theta=90^\circ$, $d=\text{átmérő}$)

Ahogy az a 28. ábrából is látható viszonylag nagy aggregátumok képződtek, az átlagos micella átmérő 170 nm volt és szűk méreteloszlást mutatott. A legvalószínűbb micella

szerkezet vízben, a CD egységek a micella belseje felé orientálódnak, míg a PEG részek az aggregátum külső részében foglalnak helyet.

A képződött aggregátumok még 1 nap elteltével is stabilak maradtak, amit a DLS méréseink igazoltak. A PMe- β -CD-PEG klasszikus amfifilikus polimerként viselkedik, ezért inkább micellák és/vagy vezikulák kialakulása várható mintsem belső komplex képződése a belső PMe- β -CD gyűrű és a PEG lánc között. Azért, hogy teljes egészében kizárhassuk ezt a lehetőséget 2D NOESY NMR vizsgálatot végeztünk. A spektrum egy kinagyított részét a 29. ábrán mutatjuk be.



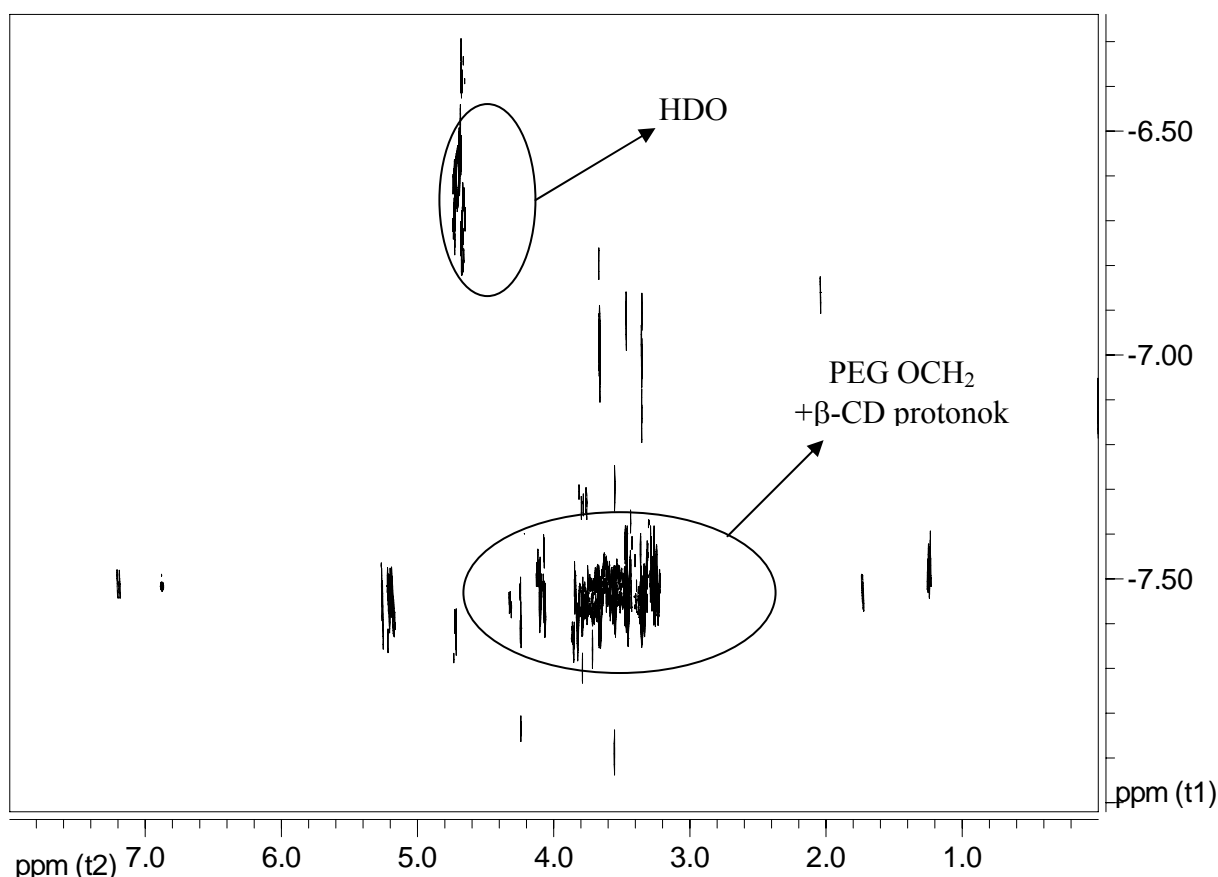
29. ábra

PMe- β -CD-PEG kinagyított NOESY NMR spektruma
(T=300 K, c=10 mg/ml D₂O-ben)

A spektrum alapján megállapítható, hogy nincsenek számottevő kereszt csúcsok a PEG fő lánc CH₂ protonjai (3,5 ppm) és a PMe- β -CD belső üreg protonjai között (5,2 ppm). Ez teljes mértékben összhangban van Harada eredményeivel, aki bizonyította, hogy nincs komplex képződés a PEG lánc és a nem módosított β -CD gyűrűk között¹⁰⁷. A PEG lánc a képződött aggregátum külső részében helyezkedik el, míg a PMe- β -CD

gyűrűkön belül foglalnak helyet. Ha figyelembe vesszük, hogy a kapott vegyület vízoldható és a PMe- β -CD ürege üres, akkor találhatóak olyan vízben nem oldódó molekulák, vagy gyógyszerhatóanyagok, melyek beleillenek az üregbe, így azok vizes oldatba vihetők.

Fontos, hogy ismerjük a képződött aggregátum tömegét és aggregációs számát is, ezért a PMe- β -CD-PEG-et D₂O-ben oldottuk és az oldatot 2D DOSY NMR módszerrel vizsgáltuk. A kapott spektrumot a 30. ábrán mutatjuk be:



30. ábra

PMe- β -CD-PEG 2D DOSY spektruma nehézvízben

(HDO; T=300 K c=10 mg/ml D₂O-ben)

A DOSY NMR technika sikeresen alkalmazható különböző keverékek vizsgálatára, aggregátumok karakterizálására és intermolekuláris kölcsönhatások vizsgálatára. A 30. ábra a mérés során kapott 1D spektrumok inverz Laplace transzformációját mutatja. Az azonos sorban lévő jelek diffúziós konstansa azonos, ezért azonos

molekula tömeghez tartoznak. A molekulatömeg egyszerűen számolható a főlánc CH₂ lecsengési jelére illesztett exponenciális görbéből a (13) és (14) egyenlet alapján:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_{hs}} \quad (13)$$

Ahol D a diffúziós koefficiens és T a hőmérséklet.

$$\frac{M_1}{M_{ref}} = \left(\frac{D_{ref}}{D_1} \right)^3 \quad (14)$$

Ahol k a Boltzman állandó, η az oldószer viszkozitása; r_{hs} a molekula hidrodinamikai átmérője; M_1 a molekula tömeg; M_{ref} belső referencia vegyület tömege. D_1 és D_{ref} az aggregátum és a referencia vegyület diffúzió koefficiense. Gömb alakot feltételeztünk és nehézvizet használtunk referencia molekulának. Az aggregátumra kapott eredményeink alapján egy molekula tömege megközelítőleg 20 kDa (egy 0,1 ppm növekedés a 30. ábra függőleges tengelyén egyenlő egy kétszeres molekulatömeg növekedéssel). Ez az érték alatta van, annak az értéknek amit a fényszórás mérések alapján vártunk. Erre egy egyszerű magyarázat lehet: az aggregátumok anizotrópikus diffúziója. A DOSY technika csak egy függőleges gradienst használ és jó eredményeket csak gömb alakú molekulák esetén ad. Figyelembe kell vennünk, hogy a CD gyűrű sokkal nagyobb, mint a PEG lánc ezért arra következtethetünk, hogy a vizes közegben az aggregátumok megnyúlt szerkezetűek, ahol a CD gyűrűk egymás mellé rendeződnek, így egy hosszú hidrofób láncot alkotva, ezzel szemben a PEG láncok merőleges irányban a hidrofil közeg felé orientálódhatnak, ezzel hidrofil oldalláncokat létrehozva. A CD gyűrűk láncokat hozhatnak létre és megfelelő polimer láncsal olyan flexibilis amfifilikus graft kopolimert nyerhetünk, melyben PEG láncok rotációja szabad a CD lánc körül.

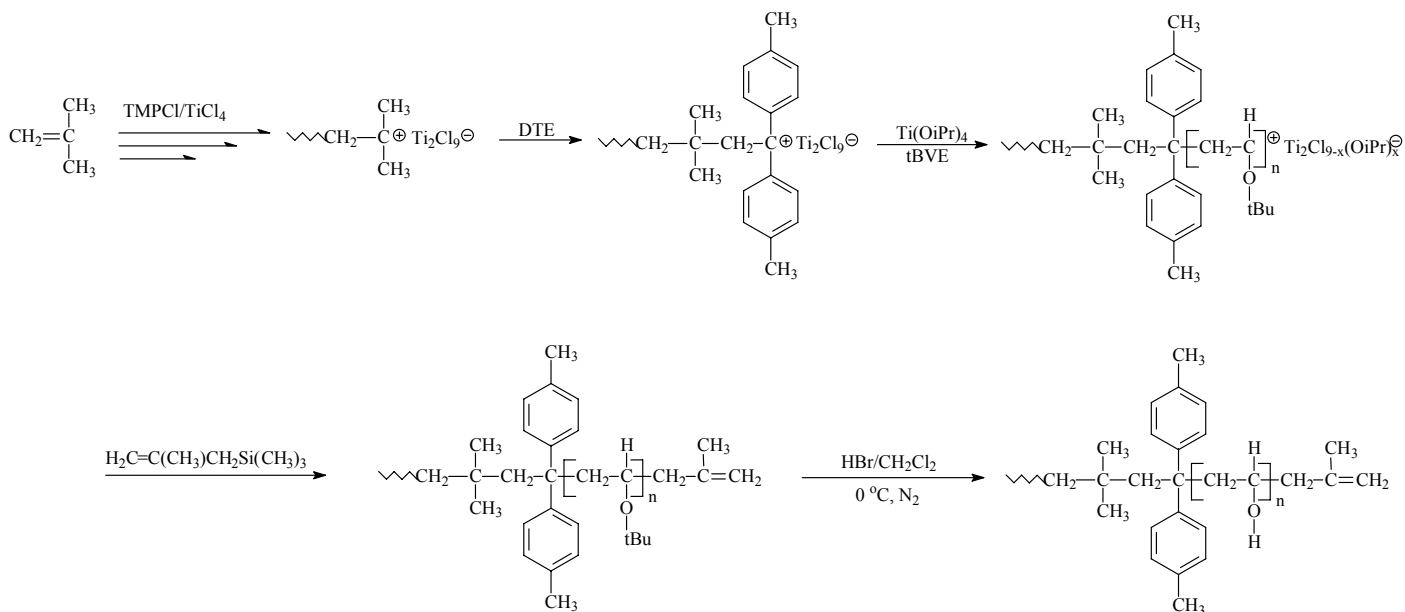
A fenti elméletünk alátámasztására és, hogy bizonyítsuk az amfifilikus rotaxánok képződését, poli-propilén-glikolt ($M_n = 1000$ Da) adtunk a PMe- β -CD-PEG vizes oldatához, és az eredmény azonnali fehér csapadékkiválás volt, mely egyértelműen a rotaxánok képződésének a következménye¹⁰⁷.

4.3. Poliizobutilén-poli-vinil-alkohol önszerveződése és dópolása Indometacinnal

A poli-vinil-alkoholok (PVA) a gyógyszeriparban széles körben alkalmazott adalékanyagok poláris természetük miatt. Egy olyan blokk kopolimer, mely tartalmaz egy poláris PVA láncot, valamint egy apoláris poli-izobutlén (PIB) részt vizes közegben aggregátumokat képez, és ez akár gyógyszerhatóanyag „szállítására” is felhasználható. Munkánk során poliizobutilén-polivinil-alkohol (PIB-p-PVA) blokk-kopolimereket állítottunk elő, és - lehetséges biológiai alkalmazások¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ miatt - az aggregációs tulajdonságaikat vizsgáltuk vizes közegben, majd karakterizálás után Indometacinnal dópoltuk, és vizsgáltuk a micellaméret változásait, valamint a micellába bevihető Indometacin mennyiségét és azt, hogy ez hogyan változik a hidrofíl PVA lánc hosszával állandó hosszúságú PIB rész mellett.

A vizsgálatainkhoz PIB-b-PVA amfilikus blokk kopolimert szintetizáltunk, az apoláris PIB lánc hossza valamennyi esetben azonos, de a poláris PVA lánc hossza különböző volt. Polivinil-alkoholt nem lehet egyszerű polimerizációval előállítani, ezért a szintézis első lépésében poliizobutilén-blokk-poli-terc-butyl-vinil-étert (PIB-b-PtBVE) állítottunk elő, majd a PIB-b-PtBVE hidrogén-bromidos hidrolízisével állítottuk elő PIB-b-PVA-t.

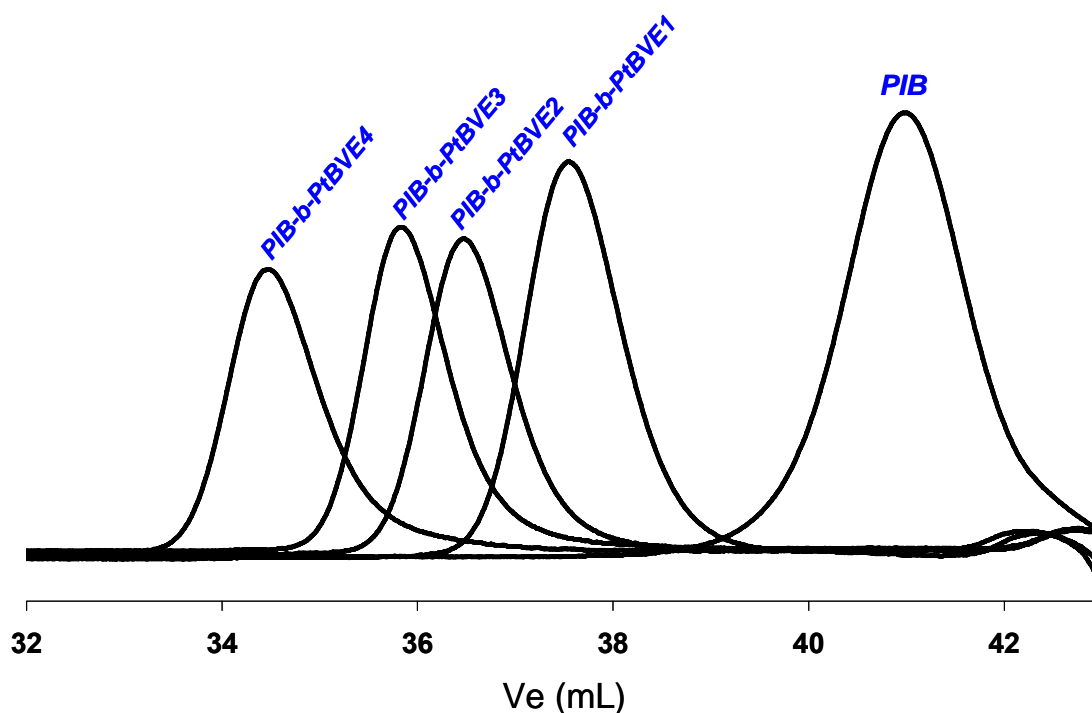
A teljes szintézist a 6. képletábra összefoglalva mutatja be:



6. képletábra

A PIB-b-PVA kopolimerek előállítása

A PIB-b-PtBVE GPC mérések eredményei (31. ábra) azt mutatták, hogy a szintetizált polimerek szűk molekula tömeg eloszlásúak. Bimodális eloszlásra utaló csúcsok sem jelentek meg, amely egyértelműen közel 100% kapcsolási konverzióra utal.



31. ábra

GPC kromatogrammok: jobbról PIB-nel kezdődik és jobbról balra haladva a tBVE láncok mérete nő.

A molekula tömegeket és a PIB-b-PtBVE minták molekula tömeg eloszlásait mind GPC-vel mind $^1\text{H-NMR}$ módszerrel meghatároztuk. Az eredményeket a 8. táblázatban foglaltuk össze.

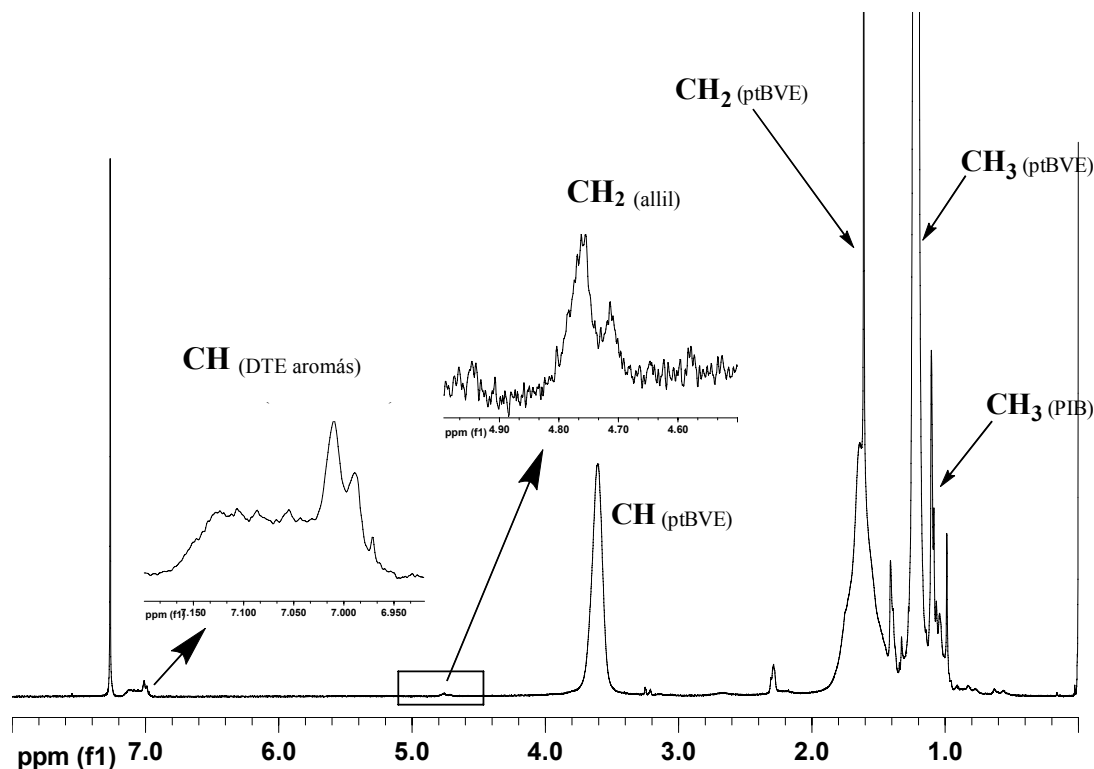
8. táblázat

Szintetizált poliizobutilén-terc-butil-vinil-éter polimerek molekula tömege és molekula tömeg eloszlása.

Minta jele	M_n (GPC) (g/mol)	M_n ($^1\text{H-NMR}$) (g/mol)	PD
PIB	900	750	1.19
PIB-b-PtBVE1	5300	5800	1.10
PIB-b-PtBVE2	11700	13000	1.08
PIB-b-PtBVE3	17400	18000	1.08
PIB-b-PtBVE4	25800	24000	1.11

A különböző módszerekkel meghatározott molekulatömegek jó egyezést mutattak. A GPC-t PIB standardekre kalibráltuk, ami jó eredménnyel használható kis molekulatömegű polimerek esetén (hiba<10%), viszont hosszú PtBVE részek esetén a módszer hibás eredményt adhat.

Az $^1\text{H-NMR}$ -rel meghatározott molekulatömegek problémáját a 32. ábrán mutatjuk be.



32. ábra

PIB-b-PtBVE jellegzetes $^1\text{H-NMR}$ spektruma
(Oldószer: CDCl_3 , $T=298\text{K}$, belső standard: TMS)

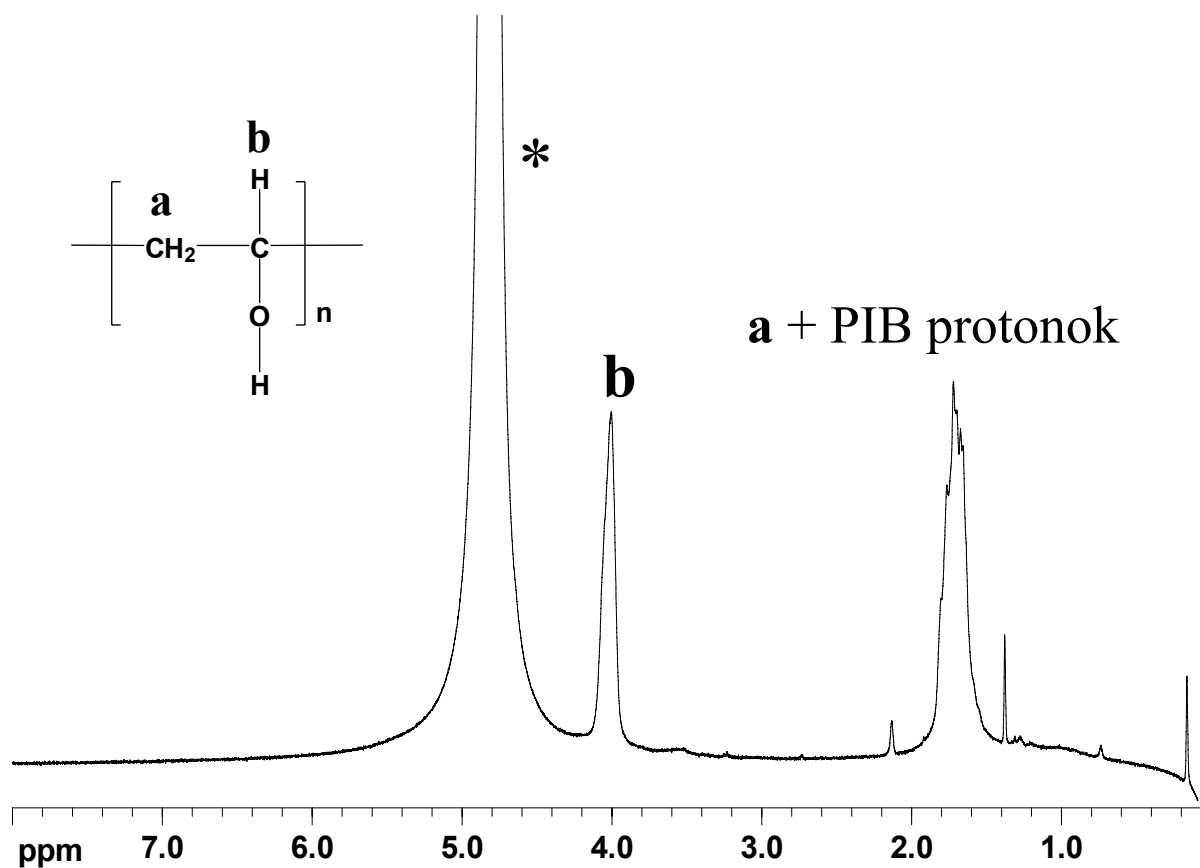
A legfőbb probléma, hogy a PIB és a PtBVE részek fő láncainak proton jelei átlapolnak, ezért a számításainkat az aromás DTE protonok és a BVE metilidén (CH) protonjainak a jelintenzitásainak az aránya alapján végeztük.

Az M_n -nel nő a CH protonok jelintenzitása, de a DTE protonok relatív jelintenzitása csökken, és majdnem belesimul az alapvonalba, így ez alapján a M_n számítás meglehetősen nehéz.

A tBVE részek láncvégeit allil-trimetil-szilánnal védtük, hogy elkerüljük a reaktív acetál típusú láncvégek kialakulását, amely PIB-b-PVA-b-PIB dimerek keletkezéséhez vezetett volna, a HBr-os hidrolízis során. A 32. ábra kinagyított spektrumrészletén

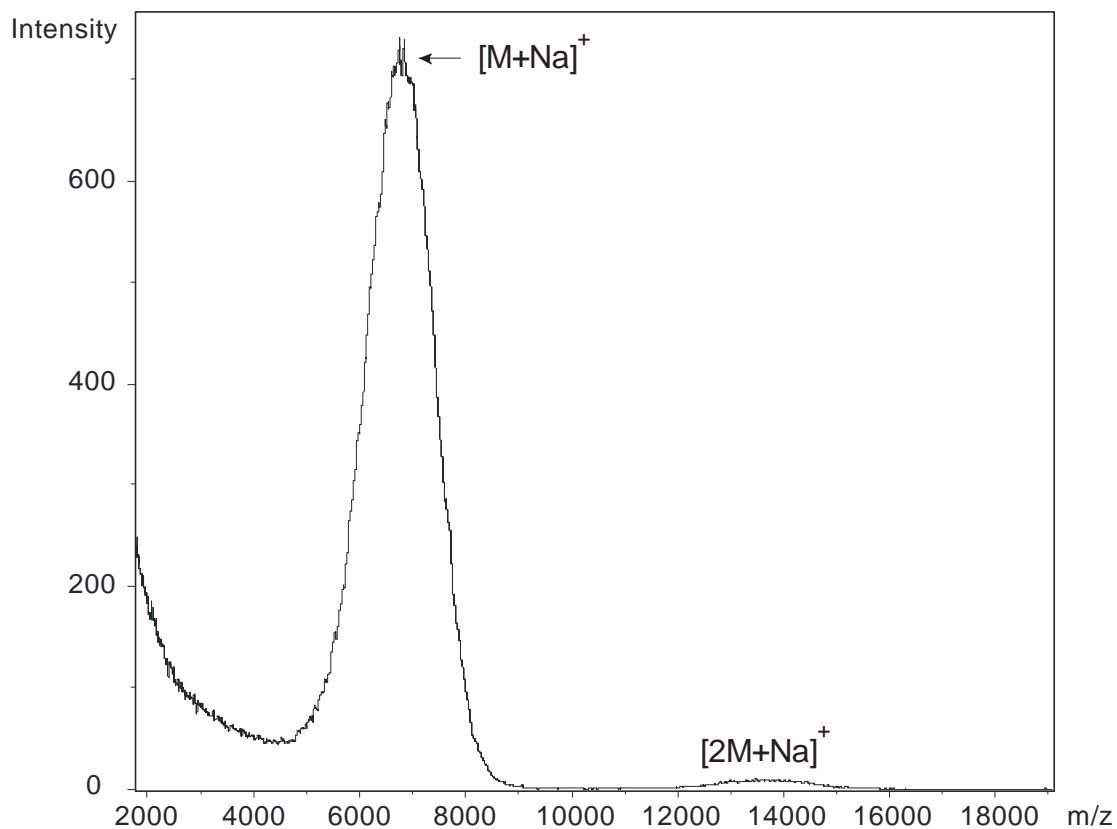
látható, hogy az allil protonok jelei 4,7-4,8 ppm tartományban jelentek meg, a jelintenzitások alapján számolt kapcsolás konverziója közel 100%-os volt (a mérési hibahatáron belül).

A tBVE csoportok átalakítását PVA csoportokká HBr-dal végeztük, diklór-metánban. A tBVE csoportok eltávolítása jelentős molekula tömeg csökkenéssel járt. A szintetizált PIB-b-PVA polimer csak poláris oldószerekben oldható, mint pl. víz, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid és dimetil-acetamid. Mivel THF-ban nem oldódott, ezért a molekula tömeget GPC-vel nem tudtuk meghatározni. A PIB protonok és a PVA metilén protonok jeleinek teljes átlapolása miatt (33. ábra) ^1H -NMR-rel molekulatömeg meghatározása nem lehetséges:



33. ábra
 PIB-b-PVA ^1H -NMR spektruma
 (oldószer: D_2O , $T=298\text{ K}$)

A PIB-b-PVA $^1\text{H-NMR}$ spektrum egyszerűbb, mint a PIB-b-PtBVE minták spektruma. Két nagy intenzitású jelet kaptunk, amely a PVA lánc CH (4 ppm-nél) és CH_2 (1,6 ppm-nél) protonjainak a jelei. 1,2 ppm-nél eltűntek az oldal csoportok protonjelei, ami a tBVE teljes átalakulását mutatja PVA-lá. A fent felsorolt problémák miatt a szintetizált polimerek pontos molekula tömegét MALDI-TOF MS-val határoztuk meg (34. ábra).



34. ábra

A PIB-b-PVA2 kopolimer lineáris módban felvett MALDI-TOF MS spektruma.

A polimerek mért és számított molekula tömegeit a 9. táblázatban foglaltuk össze:

9. táblázat

Előállított Poliizobutilén-poli-vinil-alkohol minták molekula tömegei.

Minta	M_n (számolt) (g/mol)	M_n (MALDI) (g/mol)
PIB-b-PVA1	2950	3250
PIB-b-PVA2	5800	6500
PIB-b-PVA3	8350	9500
PIB-b-PVA4	12000	14500

A számított és mért molekula tömegek jó egyezést mutattak rövid PVA láncok esetén, de a különbség a PVA lánc hosszával nőtt. A számolt molekula tömegek tartalmazták a GPC mérés hibáit, a MALDI viszont abszolút módszer a molekula tömeg meghatározásra azért a további vizsgálatainkhoz a MALDI-TOF MS-sel meghatározott molekula tömegeket használtuk.

Cmc és micella méret meghatározása

A PIB-b-PVA kopolimerek egyik lehetséges alkalmazási területe az orvostudomány, ahol mint gyógyszerhatóanyag hordozók segítheti a hatóanyagok célbajuttatását az élő szervezetben belül. Vizes oldatukat két módszerrel állítottuk elő, majd fényszórás fotometriával vizsgáltuk.

A polimerek vízben oldódnak, ezért az első oldatsorozatot közvetlen oldással készítettük, a második oldatsorozat esetén a polimereket N,N-dimetil-acetamidban oldottuk, majd desztillált vízben 1 hétig dializáltuk. Mindkét sorozat esetén a tervezett koncentrációra hígítottuk a törzsoldatokat, 24 órán keresztül hagytuk az egyensúlyt beállni, majd mérés előtt szűrtük.

A dinamikus fényszórás mérésekkel kapott eredményeket, a kritikus micellaképződési koncentrációt és az effektív micella átmérőt a 10. táblázatban foglaltuk össze:

10. táblázat

PIB-b-PVA kopolimerek vizes oldatainak DLS mérésekkel meghatározott micelláris paramétereit.

Kopolimerek	Közvetlen oldással			Dializálva		
	cmc (mg/mL)	Cmc (mmol/mL)	Micella méret (nm)	cmc (mg/mL)	cmc (mmol/mL)	Micella méret (nm)
PIB-b-PVA1	0.045	1.38E-5	185	0.056	1.72E-5	180
PIB-b-PVA2	0.056	8.61E-6	180	0.071	1.09E-5	130
PIB-b-PVA3	0.061	6.42E-6	165	0.100	1.05E-5	105
PIB-b-PVA4	-	-	-	0.120	8.27E-6	85

Az eredményekből látható, hogy a közvetlen oldással készített oldatsorozat esetén a cmc értékek kisebbek lettek, mint a dializált oldatsorozaté. Ennek egy lehetséges magyarázata lehet, hogy szilárd fázisban a PVA láncok erős hidrogén kötésekkel kapcsolódnak össze, és az aggregátumoknak külső része felé orientálódnak a PIB-láncok, ezért a víz nehezen éri el a szilárd kopolimer aggregátum belsejét, így ahelyett, hogy a víz beoldaná a polimert, nagyobb kopolimer aggregátumok lesznek jelen a vizes fázisban. Ez a hatás fokozottabban jelentkezett a PVA lánc növekedésével. A PIB-b-PVA4 minta esetében fényszórást nem tapasztaltunk miután a mintát 1 µm-es membránszűrőn szűrtük. A kevésbé poláris oldószer mindkét részt oldja, ezért dialízises módszerrel megfelelő oldat készíthető. A táblázat adataiból jól látszik, hogy a cmc értéke a PVA lánc csökkenésével csökkent, ami a várakozásainknak megfelelő, hiszen a tenzidek apolárosságának a növekedésével a cmc értékek csökkennek.

Statikus fényszórás mérések

A micellák szerkezetének a meghatározására 25 °C-on vízben az SLS méréseket is elvégeztük. Mérési eredményeinket a 11. táblázatban foglaltuk össze.

11. táblázat.

PIB-b-PVA kopolimer SLS mérésekkel meghatározott micella paraméterei

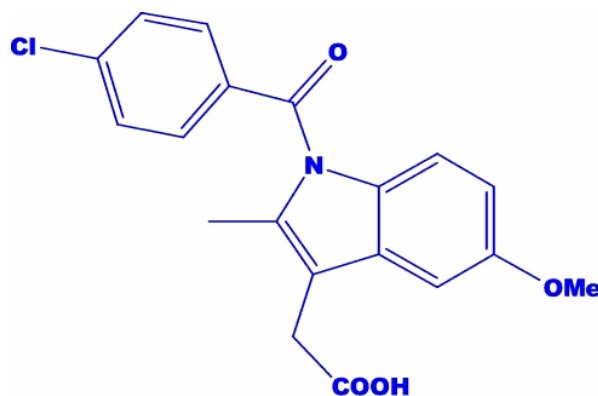
Kopolimerek	R_h (nm)	R_g/R_h	X_{PIB}	$M_w \times 10^{-7}$ (g/mol)	N_{Agg}
PIB-b-PVA1	209	0.86	0.231	3.54	10892
PIB-b-PVA2	162	0.80	0.115	2.30	3538
PIB-b-PVA3	113	0.93	0.079	1.98	2084
PIB-b-PVA4	109	0.78	0.051	0.87	600

Az SLS mérések is igazolták, hogy a micella mérete csökkent a molekula tömeg növekedésével. Alacsonyabb molekulatömegű kopolimerek esetén az apoláris (PIB) és a poláris (PVA) részek közel azonosak, ezért a legvalószínűbb, hogy nagy aggregációs számú gömb alakú (mag-héj) micellákat képeznek. A hidrodinamikai átmérő (R_h) csak kis mértékben különbözik a forgási átmérőtől (R_g). Az R_g/R_h hányados értékéből következtethetünk a micella alakjára. Gömbalakú micellákra ez a hányados 0,8-1,3 tartományba esik¹¹⁰⁻¹¹¹. Mivel a mi általunk meghatározott hányadosok a molekula tömeggel nem változtak jelentősen (0,78-0,93) és beleestek a fenti tartományba, ezért gömbalakú micellákat feltételezhetünk. Habár az R_g/R_h hányados a PIB-b-PVA1 minta is gömbmicella képződésére utal, de a nagy aggregációs szám miatt ($N_{Agg} > 10^4$) a klasszikus mag-héj micella kialakulása valószínűtlen és a képződött aggregátumok nagy valószínűséggel vezikulák.

Amennyiben a poláris rész nagysága többszöröse az apoláris rész, nagyságának az aggregációs szám nagymértékben lecsökken, amely az erős PVA-víz kölcsönhatással párosulva kisebb micella méretet eredményez. A PIB-b-PVA4 minta esetében az $R_g/R_h=0,78$, ami majdnem egyenlő az elméleti homogén gömbmicellákat tartalmazó rendszerre vonatkozó 0,775 értékkel¹¹¹, bár a micellák mérete és az aggregációs száma a vártnál nagyobb.

Az Indometacin oldódása

A kopolimerek vízben képződött aggregátumai egy apoláris maggal rendelkeznek, amelyek felhasználhatóak apoláris gyógyszerhatóanyagok szállítására. Egy tökéletes példa apoláris gyógyszerhatóanyag molekulára az Indometacin (7. képlet ábra), amely vízben gyakorlatilag nem oldódik, Az Indometacin (INN) vagy Indomethacin (USAN) egy nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentő gyógyszer, melyet láz, izommerevség, duzzanatok kezelésére használnak. Ezeket a tüneteket, a prosztaglandin-szintézis gátlásával csökkenti.

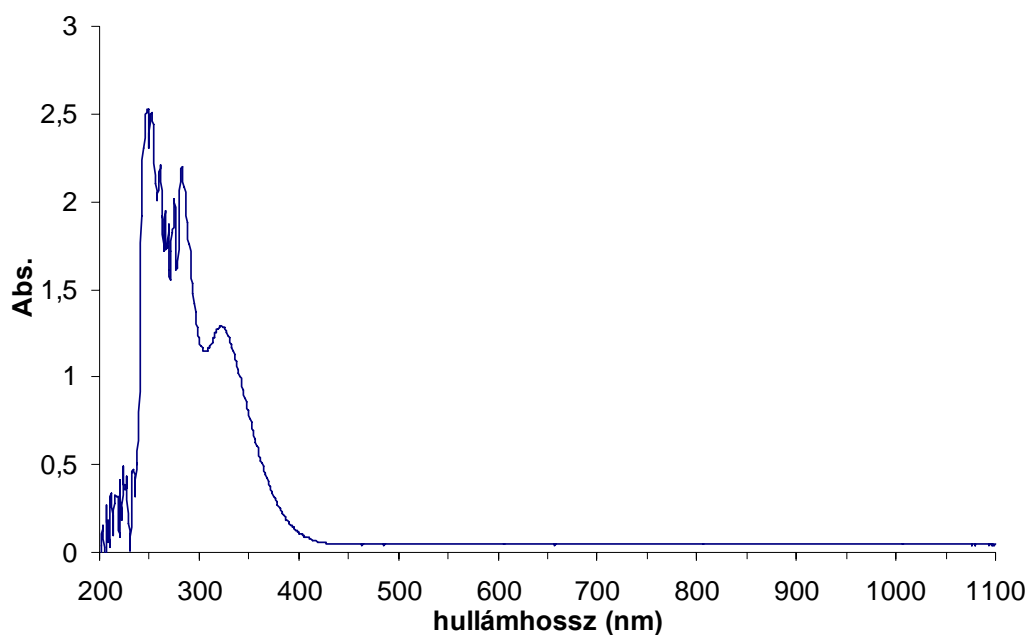


7. képletábra
Indometacin szerkezeti képlete

A telített Indometacin oldat koncentrációjának a meghatározása nehéz, az irodalomban is különböző adatokat találunk¹¹²⁻¹¹³. Mi UV-VIS spektroszkópiát választottuk a koncentráció meghatározására. Az Indometacint etanol/víz=3/1 (v/v) oldószerkeverékben oldottuk, a megfelelő koncentrációra hígítottuk, majd az oldatsorozatot UV-VIS spektrométeren mértük. Az abszorbancia maximum 321 nm-nél volt, ezen a hullámhosszon mért abszorbancia értékeket ábrázoltuk a koncentráció függvényében (16. ábra). Ezt a kalibrációs egyenest használtuk a további kísérleteink során, az Indometacin koncentrációjának a meghatározására a különböző kopolimer oldatokban.

A kopolimer mintákat és az Indometacint N,N-dimetil-acetamidban oldottuk, 1 hétig desztillált vízben dializáltuk. A dialízis végén a vizes oldatot szűrtük, majd UV-VIS spektrofotométerrel vizsgáltuk.

Azért, hogy a mérés során az esetlegesen fellépő fényszórás hatását kiküszöböljük, Indometacin nélküli PIB-b-PVA kopolimer oldatokat is dializáltunk azonos körülmények között, majd a két spektrumot kivontuk egymásból. Így, a különbség spektrum 321 nm-nél mért abszorbancia érték tisztán az Indometacinból származott (35. ábra).



35. ábra

Indometacinnal dópolt PIB-b-PVA kopolimer UV-VIS különbség spektruma
(oldószer: víz, T=25°C)

A spektrumoknál ellenőriztük az esetlegesen visszamaradt N,N-dimetil-acetamidből származó csúcsokat, de az oldószerre jellemző sávok teljes egészében hiányoztak a spektrumból.

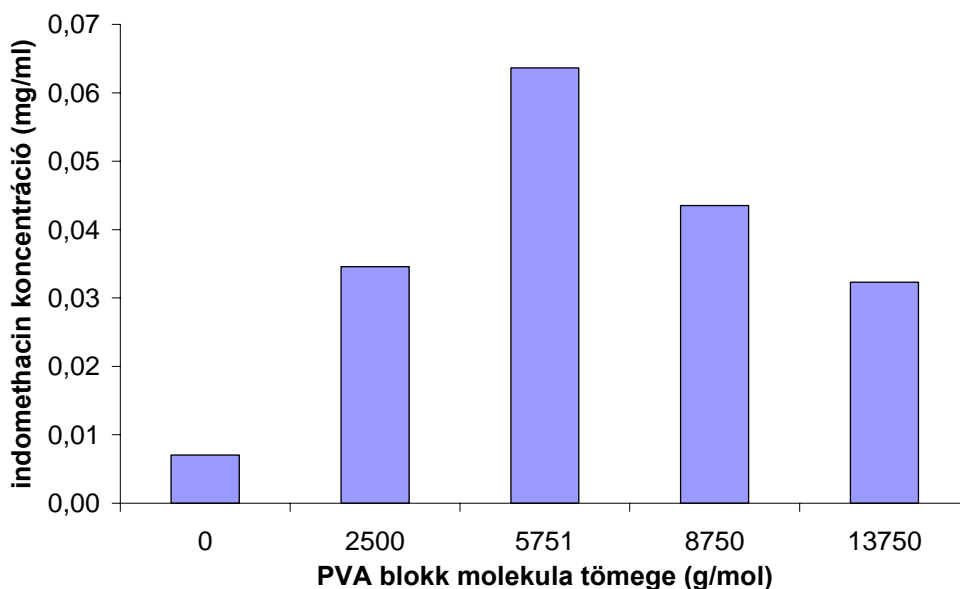
Az abszorbanciákat valamennyi esetben 321 nm-en mértük, és az Indometacin koncentrációját a kalibráló egyenes alapján határoztuk meg. Az abszorbancia értékek alapján számított Indometacin koncentrációkat a 12. táblázatban foglaltuk össze.

12. táblázat

Indometacin oldhatósága a kopolimer oldatokban vizes közegben 25°C-on

	Molekula tömeg (g/mol)	Polimer koncentráció (mg/mL)	Polimer koncentráció (mmol/mL)	Indometacin oldhatósága (mg/mL)
Vízben közvetlen oldással		0	0	0,0038
Víz		0	0	0,0071
PIB-b-PVA1	3250	5,76	0,0018	0,0167
PIB-b-PVA2	6500	7,04	0,0011	0,0494
PIB-b-PVA3	9500	8,17	0,0009	0,0248
PIB-b-PVA4	14500	11,34	0,0008	0,0265

Valamennyi kopolimer oldatban növekedett az Indometacin oldhatósága. Az oldhatóság legnagyobb mértékben a PIB-b-PVA2 kopolimer esetén nőtt, ebben az esetben az Indometacin oldhatósága több mint tízszeresére növekedett a tiszta vízhez képest, bár a növekedés nem lineáris. Azért, hogy az Indometacin oldhatóságát jobban össze tudjuk hasonlítani, a PIB-b-PVA1 koncentrációjára (5,76 mg/ml) hígítottuk valamennyi oldatot. Azonos polimer koncentráció esetén mért Indometacin oldhatóságokat a 36. ábrán mutatjuk be.



36. ábra

Telített Indometacin oldat koncentrációja a PVA rész hosszának a függvényében.

(T=25°C, C_{kopolimer}=5,76 mg/ml)

Ahogy az a 36. ábrán jól látható, azonos polimer koncentrációk esetén is a PIB-b-PVA2 kopolimer vizes oldatában a legnagyobb az Indometacin oldhatósága, ami majdnem kétszeres oldékonyságot jelent a többi kopolimerrel összehasonlítva. Ez a jelenség a kopolimer micellák tulajdonságaival magyarázható.

A mérési eredményeink alapján meghatároztuk a képződött micellák geometriai paramétereit. Mag-héj típusú micellák esetén a mag átmérője az (15) egyenlettel kifejezhető^{93,114}:

$$R_c = \left[3M_{w,mic} w_{PIB} / 4\pi N_A \rho_{PIB} \Phi_{PIB} \right]^{1/3} \quad (15)$$

Ahol $M_{w,mic}$ a micella tömegátlag molekula tömege, w_{PIB} PIB rész tömege a kopolimerben, N_A Avogadro szám, ρ_{PIB} PIB sűrűsége (1 g/cm^3) és Φ_{PIB} PIB molekularész térfogata a magban $\cong 1$. A hidrofil mag térfogata a (16) egyenlettel adható meg:

$$V_c = \frac{4}{3} \pi R_c^3 \quad (16)$$

A hidrofób mag teljes térfogatát a (17) összefüggéssel adhatjuk meg:

$$V_a = V_c \cdot \left((C - cmc) / N_{agg} \right) \cdot N_A \quad (17)$$

Ahol C a kopolimer koncentrációja mol/l-ben, cmc mol/l-ben, N_{agg} micellák aggregációs száma.

Az Indometacin beépülése a micellákba, felírható micella magjára és a vizes fázisra vonatkozó megoszlási egyenlettel (18):

$$[Ind]_a / [Ind]_w = K_v V_a / V_w \quad (18)$$

A koncentráció arányok könnyen számolhatóak az UV spektroszkópiával meghatározott abszorbancia adatokból.

A számolt micella geometriai adatokat a 13. táblázatban foglaltuk össze:

13. táblázat

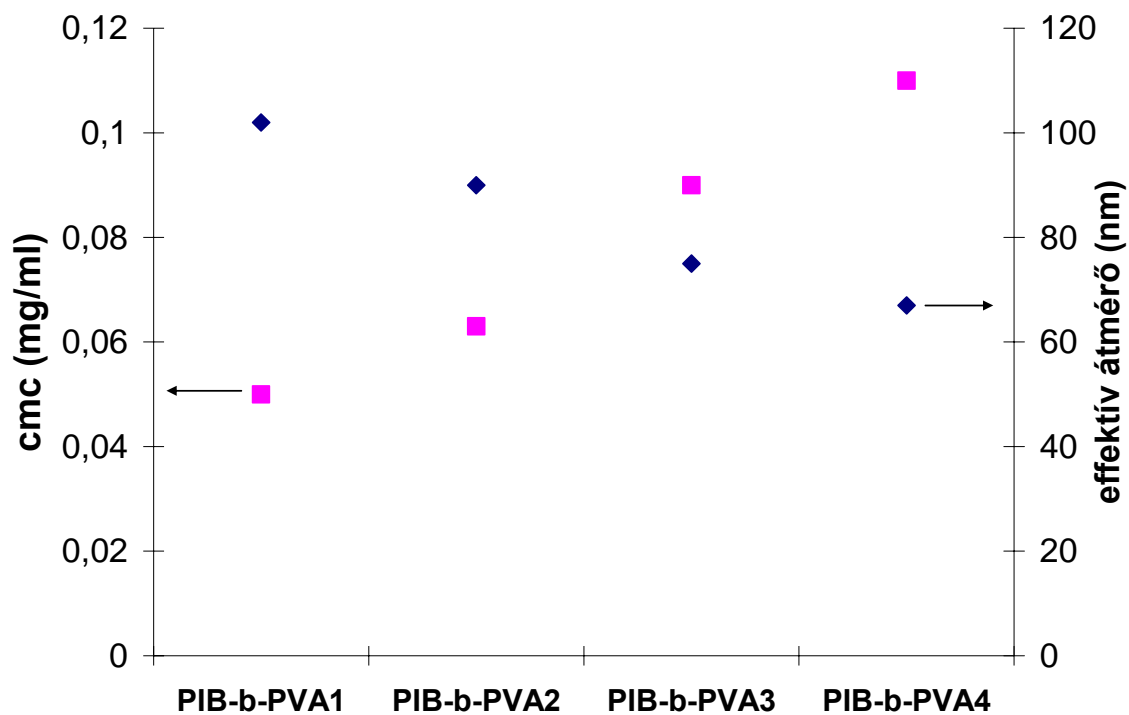
A különböző kopolimerekből kialakult micellák geometriai paramétereit és megoszlási állandói

Kopolimerek	R_c (nm)	$V_c(\text{dm}^3) \cdot 10^{22}$	$V_a(\text{dm}^3) \cdot 10^4$	$K_v \cdot 10^6$
PIB-b-PVA1	14.6	131.3	12.7	0.8
PIB-b-PVA2	10.0	42.5	6.3	15.0
PIB-b-PVA3	8.4	25.1	4.3	13.4
PIB-b-PVA4	5.5	7.1	2.8	35.6

A PIB-b-PVA1 kopolimer esetén volt a legnagyobb az apoláris rész térfogata a képződött aggregátumokban, a megoszlási állandó pedig mintegy két nagyságrenddel volt kisebb, mint a többi kopolimer esetében. A többi polimer esetén a K_v érték csak kis mértékben változott.

Rövid PVA lánc esetén (PIB-b-PVA1) nagy aggregációs számú micellák képződnek, ami alacsony micella koncentrációt eredményez és ezzel együtt az apoláris üregek koncentrációja is kicsi. Ezzel ellentétben, hosszú PVA láncok esetén (PIB-b-PVA4), az aggregációs szám jelentős mértékben lecsökken, de a molekula tömeg nagymértékű növekedése miatt a kopolimer egységnyi tömegére számított micella koncentráció alacsonyabb, mint közepes méretű PVA láncokat tartalmazó (PIB-b-PVA2 és 3) polimerek esetén, ami a 36. ábrán egyértelműen látható.

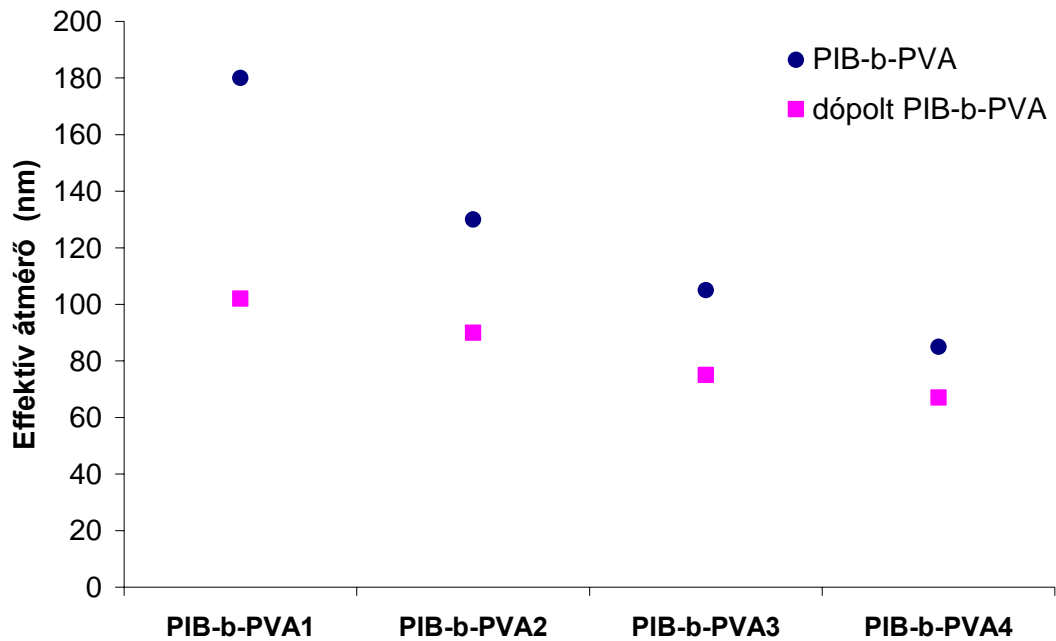
A dópolt micellák tulajdonságait szintén vizsgáltuk DLS-sel. A micella méretet és a mért cmc értékeket a 37. ábrán foglaltuk össze.



37. ábra

Dópolt PIB-b-PVA kopolimer micella mérete és cmc értékei DLS módszerrel meghatározva
(oldószer: víz, $T=25^{\circ}\text{C}$, $\Theta=90^{\circ}$)

A dópolt kopolimerek cmc értékei nem térnek el jelentősen a tiszta kopolimerek cmc értékeitől, az eltérés a mérési hibahatáron belüli (<10%). A micella méretek viszont, minden esetben csökkentek, melyet a 38. ábrán mutatunk be.



38. ábra

PIB-b-PVA és Indometacinnal dopolt PIB-b-PVA polimerek micella mérete.

(oldószer:víz, $T=25^{\circ}\text{C}$, $\Theta=90^{\circ}$)

A legnagyobb változást a PIB-b-PVA1 kopolimer esetén figyeltünk meg, ebben az esetben a micella méret majdnem a kiindulási méret felére csökkent (180 nm-ről, 102 nm-re), a PVA lánc növekedésével a méret csökkenés egyre kisebb mértékű, PIB-b-PVA2 esetén 40 nm, PIB-b-PVA3-4 esetén mindössze 20 nm.

5. Összefoglalás

Kutatásaink során alkohol-etoxilát alapú az iparban elterjedten használt (Neodol 91-2.5E, 5E, 6E és 8E) nemionos felületaktív anyagokat vizsgáltunk. Meghatároztuk a tenzidek kritikus micella képződési koncentrációit (cmc), a képződött micellák méretét és a méreteloszlást, mint az ilyen típusú rendszerek alapvető paramétereit. Megállapítottuk, hogy a cmc érték nő a HLB értékkel és lineáris összefüggést találtunk az $\ln(\text{cmc})$ és az etilén-oxid (EO) csoportok átlagos száma között. Az $\ln(\text{cmc})$ -t az EO csoportok számának a függvényében ábrázolva egy egyenest kaptunk, melynek meredekségéből meghatároztuk, hogy a ΔG_{EO}° 0,9 kJ/mol 25 °C-on és 0,3 kJ/mol 35 °C-on. Ez alapján magyarázatot adtunk a kritikus micella képződési koncentráció HLB érték függésére.

A mintákat MALDI-TOF MS és $^1\text{H-NMR}$ módszerekkel is karakterizáltuk, és mindkét módszerrel meghatároztuk a minták számátlag molekula tömegét és a HLB értékét. Jelentős különbségeket találtunk a két módszerrel meghatározott M_n és HLB értékek között. A különbség oka, hogy feltételeztük, valamennyi oligomer lánc egyforma hatékonysággal ionizálódik, de ez csak nagy EO számú oligomerek esetén igaz. Bár MALDI-TOF MS pontatlan eredményeket adott mindkét értékre kis etilén-oxid láncot tartalmazó alkohol-etoxilát minták esetén, de bizonyítottuk, hogy a MALDI-TOF MS módszer alkalmas az ilyen típusú rendszerek vizsgálatára, mert nemcsak a végcsoportok, hanem többkomponensű keverékek összetételei is meghatározhatók.

Új amfifilikus makromolekulát szintetizáltunk (PMe- β -CD-PEG), melyet részletesen karakterizáltunk. Módosított hidrofób PMe- β -CD gyűrűhöz kapcsoltunk hidrofil PEG láncot. Fényszórás méréseink alapján bizonyítottuk, hogy a szintetizált molekula önszerveződésre képes vizes közegben. Mivel a molekula makrociklus gyűrűt tartalmaz, ezért megvolt a lehetősége belső komplexek képződésének. 2D NOESY technikával vizsgáltuk a kialakuló aggregátumok szerkezetét, és a kapott spektrumok alapján igazoltuk, hogy belső komplexek nem alakultak ki. 2D DOSY méréseink alapján flexibilis pálcika alakú micellák képződését feltételeztük.

Mivel a képződött molekula szabad ciklodextrin gyűrűvel rendelkezik, valamint maga a molekula blokkszelektív oldószerben micellákat képez, ezért a képződött molekula

kiindulási anyaga lehet gyógyszerhatóanyagoknak, mivel dópolható mind a ciklodextrin gyűrű mind a vizes közegben képződött micella magja is, valamint jó kiindulási anyaga lehet valamilyen graft amfifilikus kopolimernek is, mely felhasználható speciális rotaxán szerkezeteket kialakító polimerek előállításához.

Változó hosszúságú hidrofil láncokat tartalmazó amfifilikus PIB-b-PVA kopolimereket szintetizáltunk és karakterizáltunk. Önszerveződő tulajdonságait vizsgáltuk dinamikus és statikus fényszórás fotometriás módszerekkel. Dialízis módszert javasoltunk az oldatkészítéshez, mivel közvetlen oldással pontos koncentrációjú oldat nem állítható elő. A cmc értékek a várakozásainknak megfelelően változtak, azaz a PVA lánc növekedésével nőtt, de a micella méretek és az aggregációs számok magasabbak, mint a normál amfifilikus kopolimerek esetén. A micellák közel gömb alakúak, a számolt $0,78-0,93 R_g/R_h$ arányaik alapján, de a micella méretek és a nagy aggregációs számok alapján a legvalószínűbb, hogy nem a klasszikus mag-héj típusú micellák alakulnak ki, hanem vezikulák. Bizonyítottuk, hogy a hidrofób micella mag alkalmas vízben rosszul oldódó gyógyszerhatóanyag oldhatóságának javítására. Vizsgálataink során kopolimer oldatok vizes oldatát dópoltuk Indometacinnal. Valamennyi kopolimer oldatban nőtt a vízben gyengén oldódó Indometacin oldhatósága, de ez nagymértékben függött a hidrofil és hidrofób részek arányától. A legjobb eredményt azon PIB-b-PVA kopolimer esetén értünk el ahol a PIB:PVA lánchossz aránya 1:8 volt, ebben az esetben az Indometacin oldhatósága több mint tízszeresére nőtt a tiszta vízhez viszonyítva. A dópolt kopolimerek cmc értékei gyakorlatilag nem változtak, de a micella méretek nagymértékben csökkentek. A legnagyobb micella méret változást a legkisebb PVA részt tartalmazó PIB-b-PVA kopolimer esetén figyeltünk meg, ebben az esetben a micella méret majdnem a kiindulási méret felére csökkent (180 nm-ről, 102 nm-re), a PVA lánc növekedésével a méret csökkenés egyre kisebb mértékű volt.

6. Summary

The self-assembly of polydisperse industrial-type ethoxylatebased nonionic surfactants was studied. Important solution parameters such as the critical micelle formation concentration, micelle size, and size distribution were measured. It was found that the cmc value increases with the HLB number, and a linear correlation was found between $\ln(\text{cmc})$ and the average number of EO units. From the slopes of the $\ln(\text{cmc})$ versus average number of EO units the contribution of a single EO unit to the total free energy of micellization was deduced. The samples were characterized by MALDI-TOF-MS and ^1H NMR methods, and the number average molecular weight and HLB numbers were determined from the corresponding spectra. There were significant differences between the values of both M_n and HLB determined by means of the two methods. The M_n and HLB values calculated from the MALDI-TOF-MS spectra are significantly higher than those determined by ^1H -NMR for each sample. On the other hand, the differences between the corresponding M_n and HLB values determined by the two methods decrease as the number of EO units increases. This result suggests that signals from oligomers with longer EO chains dominate over those containing shorter EO chains, causing an apparent shift to higher M_n values. The reason for this shift is that the oligomers with a longer hydrophilic segment (i.e., more EO units) can be ionized more effectively; i.e., the ionization efficiency is higher as compared to that of the oligomers with short EO chains. However, it should be noted that although MALDI-TOF-MS failed to give the correct M_n and HLB values for these low molecular weight Neodol samples, it proved to be capable of determining not only the end groups but also the composition of a multicomponent mixture.

The synthesis and detailed study of a new amphiphilic molecule, the PMe- β -CD-PEG conjugate, have been accomplished. PMe- β -CD ring and PEG chain were linked and investigated. According to light scattering studies, the substance forms aggregates in aqueous media. Since the synthesized PMe- β -CD-PEG conjugate contained PMe- β -CD ring and PEG chain so inclusion complex forming imaginable between two molecule parts. 2D NOESY experiment has shown the absence of inclusion complex aggregation, whereas 2D DOSY measurements suggest a flexible

anisotropic structure. Since the synthesized conjugate showed self-assembly behaviour in water and contained empty PME- β -CD ring so the aggregates can serve as starting materials for novel drug-carrying bioconjugates because doping of the formed aggregates and empty CD ring is feasible as well as graft amphiphilic copolymers with the appropriate rotaxanate-forming polymer chain.

The synthesis of amphiphilic PIB-b-PVA copolymers of varying hydrophilic segment length was carried out. The self-assembly behavior was investigated in aqueous media by dynamic and static light scattering methods. Direct dissolution was excluded as a proper method for solution preparation instead the dialysis method is suggested. The cmc values behaved as expected but micelle sizes and aggregation numbers were found to be much higher than in the case of regular amphiphilic copolymers. The micelles have a more or less spherical shape according to their R_g/R_h ratios but considering their sizes they cannot be classical core-shell type micelles. The hydrophobic cavity of the aggregates was tested as drug carrying compartments by doping the aqueous copolymer solutions with indomethacin. Each copolymer solution increased the solubility of the water insoluble drug but a large dependence of segment length ratio was found. The best result was obtained in the case of PIB-b-PVA2 (1:8 length ratio) where a tenfold increase in indomethacin solubility was observed. The cmc of the doped copolymers remained unchanged although micelle size reduced significantly.

7. Irodalomjegyzék

1. Christian, S. D.; Scamehorn, J. F. Solubilization in Surfactant Aggregates, Marcel Dekker: New York, 1995.
2. Narang, A. S.; Delmarre, D.; Gao, D. International Journal of Pharmaceutics 2007, 345, 9.
3. Torchilin, V. P. Cellular and Molecular Life Sciences 2004, 61, 2549.
4. Adams, M. L.; Lavasanifar, A.; Kwon, G. S. Journal of Pharmaceutical Sciences 2003, 92, 1343.
5. G. Aniansson and S. Wall, On the kinetics of stepwise micelle association, Journal of Physical Chemistry, 78 (1974) 1024-1030; 79 (1975) 857-858
6. Christian, S. D.; Scamehorn, J. F. Solubilization in Surfactant Aggregates, Marcel Dekker: New York, 1995.
7. Narang, A. S.; Delmarre, D.; Gao, D. International Journal of Pharmaceutics 2007, 345, 9.
8. Torchilin, V. P. Cellular and Molecular Life Sciences 2004, 61, 2549.
9. Adams, M. L.; Lavasanifar, A.; Kwon, G. S. Journal of Pharmaceutical Sciences 2003, 92, 1343.
10. Kwon, G. S. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 2003, 20, 357.
11. Hamley, I. W. The Physics of Block Copolymers; Oxford University Press: Oxford, 1998.
12. Price, C. Dev. Block Copolym. 1982; Vol. 1, p 39.
13. Tuzar, Z.; Kratochvil, P. Surf. Colloid Sci. 1993, 15, 1.
14. Riess, G. Prog. Polym. Sci. 2003, 28, 1107.
15. Attwood D., Florence A.T. Surfactant systems: Their chemistry, pharmacy and biology, Chapman and Hall. – 1983., 72-124
16. McBain, M. E. L.; Hutchinson, E. Solubilization and Related Phenomena; Elworthy, P. H.; Florence, A. T.; McFarlane, C. B. Solubilization ; Attwood, D.; Florence, A. T. Surfactant Systems. Their Chemistry, phenomena; Academic Press: New York, 1955. by Surface Active Agents;
17. Kleven, H. B. Chem. Rev. 1950; Vol. 47, p 1.

18. McBain, M. E. L.; Hutchinson, E. *Solubilization and Related Phenomena*, Academic Press: New York, 1955.
19. Elworthy, P.H.; Florence, A. T.; Macfarlane, C. B. *Solubilization by Surface-Active Agents and Its Application in Chemistry and the Biological Sciences*, Chapman and Hall: London, 1968.
20. Szántó Ferenc *A kolloidkémia alapja*, JATE Press, 1995.
21. Matsumoto S (1985) *Formulation and stability of water-in-oil-in-water emulsion*, ACS symposium series 274. American Chemical Society, Washington, DC, pp 415-436
22. Florence AT, Whitehill D (1982) *Int. J. Pharm* 11:277; Okochi H, Nakano M (2000) *Adv. Drug Delivery Rev* 45:5.
23. Hamley, I. W. *The Physics of Block Copolymers*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
24. Price, C. *Dev. Block Copolym.* 1982; Vol. 1, p 39. 12. Tuzar, Z.; Kratochvil, P. *Surf. Colloid Sci.* 1993, 15, 1.
25. Riess, G. *Prog. Polym. Sci.* 2003, 28, 1107.
26. Miklós Nagy, László Orosz, Sándor Kéki, György Deák, Pál Herczegh, Miklós Zsuga *New Types of Telechelic Polyisobutylenes, 1*; *Macromolecular Rapid Communications* Volume 25, Issue 11, Date: June 2004, Pages: 1073-1077
27. Zsuga Miklós: *Makromolekuláris kémia, Egyetemi jegyzet*, Egyetem kiadó
28. P.C. Hiemenz, *Polymer Chemistry: The Basic Concepts*, Marcel Dekker, New York, 1984
29. M.B. Huglin (ed.), *Light Scattering from Polymer Solutions*, Academic, New York, 1972.
30. M. Kerker, *The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiation*, Academic, New York, 1969.
31. D. McIntyre and F. Gomick (eds.), *Light Scattering from Dilute Polymer solutions*, Gordon and Breach, New York, 1964.
32. K.A. Stacy, *Light Scattering in Physical Chemistry*, Butterworths, London, 1956.
33. C. Tanford, *Physical Chemistry of Macromolecules*, Wiley, New York, 1961.

34. H.C. Van de Hulst, *Light Scattering by Small Particles*, Wiley, New York, 1957.:
35. J.W.S.Lord Rayleigh, *Phil. Mag.*, 41 (1871) 107, 274, 477; J.W.S.Lord Rayleigh, *Phil. Mag.*, 12 (1881)
36. J.W.S.Lord Rayleigh, *Phil. Mag.*, 47 (1899) 375) (M.Kerker 'The Scattering of light and Other Electromagnetic Radiation, Vol 16 in *Physical Chemistry* ed. By E.M. Loebel, Academic Press, New York and London, 1969;
37. Rayleigh, Lord (1871a) *Nature* 3, 323, 264, 265; (1871b) *Phil. Mag.* 41, 107, 274, 447.)
38. Berka Márta: *Fényszórás fotomeria*, Egyetemi jegyzet
39. B.J. Berne and R. Pecora, *Dynamic light scattering with applications to chemistry, biology and physics*, (Robert E. Krieger Publishing Co., Florida, (1990).
40. P. Stepanek, "Data analysis in dynamic light scattering", In *Dynamic light scattering : the method and some applications*, W. Brown. Ed. (Oxford University Press, Oxford, 1993), pp.177-241.
41. M. Karas, et al and F. Hillenkamp; *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes*, 78; 1987, p53
42. R.C. Beavis and B.T. Chait; *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 3; 1989, p432.
43. R.C. Beavis et al and B.T. Chait; *Organic Mass Spectrometry*, 27; 1992, p156.
44. M. Karas et al and F. Hillenkamp; *Organic Mass Spectrometry*, 28; 1993, p1476.
45. K. Tanaka, et al; *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2; 1988, p151.
46. K. Tanaka; *Angewandte Chemie - International Edition*, 42; 2003, p3861
47. Vertes, A.; Levine, R.D.: *Chem. Phys. Lett.*, 171, 284-290 (1990).
48. Johnson, R. E.; Sundquist, B. U. R.: *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 5, 574-578 (1991).;
49. B.U.R. Sundquist, *Anal. Chim. Acta* 247, 265 (1991).
50. Ingendoh, A.; Karas, M.; Hillenkamp, F.; Giessmann, U.: *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.*, 131, 345 (1994).

51. Goudsmit, S. A.: *Physical Review*, 74 (1948). Wiley, W. C.
52. McLaren, I. H.: *Rev. Sci. Instr.*, 26, 1150 (1955).
53. Yokoyama M., Miyauchi M., Yamada N., Okano T., Kataoka K., Inoue S., *J. Control. Rel.*, 11, 269—278 (1990).
54. Kohori F., Sakai K., Aoyagi T., Yokoyama M., Sakurai Y., Okano T., *J. Control. Rel.*, 55, 87—98 (1998).
55. Yasugi K., Nagasaki Y., Kato M., Kataoka K., *J. Control. Rel.*, 62, 89—100 (1999).
56. Akiyoshi K., Kang E.-C., Kurumada S., Sunamoto J., Principi T., Winnik F. M., *Macromolecules*, 33, 3244—3249 (2000).
57. Katayama Y., Sonoda T., Maeda M., *Macromolecules*, 34, 8569—8573 (2001).
58. Kataoka K., Harada A., Nagasaki Y., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 47, 113—131 (2001) and references cited therein.
59. Savic R., Luo L., Eisenberg A., Maysinger D., *Science*, 300, 615—618 (2003).
60. Francis M. F., Cristea M., Winnik F. M., *Pure Appl. Chem.*, 76, 1321—1335 (2004) and references cited therein.
61. Bae Y., Nishiyama N., Fukushima S., Koyama H., Yasuhiro M, Kataoka K., *Bioconjugate Chem.*, 16, 122—130 (2005).
62. Djordjevic J., Barch M., Uhrich K. E., *Pharm. Res.*, 22, 24—32 (2005).
63. Rosen, M. J. *Surfactant and Interfacial Phenomenon*, 2nd ed.; Wiley:New York, 1989.
64. Flockhart, B. D. *J. Colloid Sci.* 1971, 16, 484.
65. Stead, J. A.; Taylor, H. J. *Colloid Interface Sci.* 1969, 30, 482.
66. La Mesa, C. J. *Phys. Chem.* 1990, 94, 23.
67. Schulz, P. C.; Moya, S. *Colloid Polym. Sci.* 1998, 276, (1) 87.
68. Yiang, Y. *Polym Prepr (Am Chem Soc Div Polym Chem)* 2004, 45, 1075.12.
69. Guo, X. *Polym Prepr (Am Chem Soc Div Polym Chem)* 2004, 45, 602.
70. Topchieva, I. N.; Mischnick, P.; Kuhn, G.; Polyakov, V. A.; Elezkaya, S. V.; Bystryzky, G. I.; Karezin, K. I. *Bioconjugate Chem* 2004, 9, 676—682.
71. Salmaso, S.; Semenzato, A.; Caliceti, P. *Bioconjugate Chem* 2004, 15, 997.

72. Skiba, M.; Duchene, D.; Puisieux, F.; Wouessidjewe, D. *Int J Pharm* 1996, 129, 113.
73. Faust, R.; Zhou, Y. *Polymer Bulletin* 2004, 52, 421.
74. Faust, R.; Zhou, Y.; Richard, R.; Schwarz, M. *Macromolecules* 2005, 38, 8183.
75. Jicsinszky, L.; Iványi, R. *Carbohydr Polym* 2001,45, 139–145.
76. Hadjikyriacou, S.; Faust, R. *Macromolecules* 1995, 28, 7893.
77. Miyamoto, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* 1984, 17, 265.
78. Faust, R.; Kennedy, J. P. *Polym. Bull.* 1986, 15, 317; *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* 1987, A25, 1847.
79. Szwarc, M. *Nature (London)* 1956, 178, 1168.
80. Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2656
81. Lindgren, M. Sjöström. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 1994, 23, 179-189.
82. Griffin, W. C. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1949, 1, 311.
83. Griffin, W. C. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1954, 5, 259.
84. Tuzar, Z.; Kratochvil, P. *AdV. Colloid Interface Sci.* 1976, 6, 201.
85. Gref Minamitake, Y.; Peracchia, M. T.; Trubetskoy, V.; Torchilin, V.; Langer, R. *Science* 1994, 263, 1600.
86. Wilhelm, M.; Zhao, C. L.; Wang, Y.; Xu, R.; Winnik, M. A.; Mura, J. L.; Riess, G.; Croucher, M. D. *Macromolecules* 1991, 24, 1033.
87. Xu, R.; Winnik, M. A.; Riess, G.; Chu, B.; Croucher, M. D. *Macromolecules* 1992, 25, 644.
88. Yu, K.; Eisenberg, A. *Macromolecules* 1996, 29, 6359.
89. Forder, C.; Patrickios, C. S.; Armes, S. P.; Billingham, N. C. *Macromolecules* 1996, 29, 8160.
90. Lee, S. C.; Chang, Y.; Yoon, J. S.; Kim, C.; Kwon, I. C.; Kim, Y. H.; Jeong, S. Y. *Macromolecules* 1999, 32, 1847.
91. Tanodekaew, S.; Deng, N. J.; Smith, S.; Yang, Y. W.; Attwood, D.; Booth, C. J. *Phys. Chem.* 1993, 97, 11847.
92. Yu, G. E.; Ameri, M.; Yang, Z.; Attwood, D.; Price, C.; Booth, C. J. *Phys. Chem. B* 1997, 101, 4394.

93. Kéki, S.; Deák, Gy.; Kuki, Á.; Zsuga, M. *Polymer* 1998, 39, 6053.
94. Yun, J.; Faust, R.; Szilágyi, L. Sz.; Kéki, S.; Zsuga, M. *Macromolecules* 2003, 36, 1717
95. Chen, L. J.; Lin, S. Y.; Huang, C. C.; Chen, E. M. *Colloids Surf., A* 1998, 135, 175.
96. Alexandridis, P., Lindman, B., Eds. *Amphiphilic Block Copolymers*; Elsevier: Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo, 2000; p 13.
97. Alyautdin, R. N.; Petrov, V. E.; Eletskaia, S. V.; Topchieva, I. N. *Russian Patent RU 2094059*, 1997; *Chem Abstr* 1997, 129, 166200.3.
98. Topchieva, I. N.; Sorokina, E. M.; Efremova, N. V.; Ksenofontov, A. L. *Biochemistry* 1998, 63, 1312–1318.
99. Hamley, I. W. *The Physics of Block Copolymers*; Oxford University Press: Oxford, 1998. 6. Price, C. *Dev Block Copolym* 1982, 1, 39.
100. Tuzar, Z.; Kratochvil, P. *Surf Colloid Sci* 1993, 15, 1/8. Riess, G. *Prog Polym Sci* 2003, 28, 1107–1170.
101. Sergey, A. N.; Fraser, J. S. *Chem Rev* 1998, 98, 1959–1976
102. Yiang, Y. *Polym Prepr (Am Chem Soc Div Polym Chem)* 2004, 45, 1075.12.
103. Guo, X. *Polym Prepr (Am Chem Soc Div Polym Chem)* 2004, 45, 602.
104. Topchieva, I. N.; Mischnick, P.; Kuhn, G.; Polyakov, V. A.; Elezkaya, S. V.; Bystryzky, G. I.; Karezin, K. I. *Bioconjugate Chem* 2004, 9, 676–682.
105. Salmaso, S.; Semenzato, A.; Caliceti, P. *Bioconjugate Chem* 2004, 15, 997.
106. Skiba, M.; Duchene, D.; Puisieux, F.; Wouessidjewe, D. *Int J Pharm* 1996, 129, 113.
107. Harada, A. *Carbohydr Polym* 1997, 34, 183–188.
108. Demerlis, C. C.; Schoneker, D. R. *Food and Chemical Toxicology* 2003, 41, 319.
109. Yamaoka, T.; Tabata, Y.; Ikada, Y. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995, 47, 479.
110. Schuch, H.; Klingler, J.; Rossmanith, P.; Frechen, T.; Gerst, M.; Feldthusen, F.; Müller, A. H. E. *Macromolecules* 2000, 33, 1734.

111. Yamakawa, H. Modern Theory of Polymer Solutions; Harper and Row: New York, 1971.
112. Praveen K. Sharma, Surita R. Bhatia, International Journal of Pharmaceutics 2004, 278, 361-377.
113. Indranil Nandi, Mohammad Bari, and Hemant Joshi, AAPS PharmSciTech 2003; 4 (1) Article 10
114. Pispas, S.; Hadjichristidis, R.; Potemkin, I.; Khokhlov, A. Macromolecules 2000, 33, 1741.

8. Tudományos közlemények és konferencia részvételek

8.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Miklós Nagy, **László Szöllősi**, Sándor Kéki, and Miklós Zsuga: Self-Assembly Study of Polydisperse Ethylene Oxide-Based Nonionic Surfactants, *Langmuir* **23**, 1014-1017 (2007), IF:3,9
2. Miklós Nagy, **László Szöllősi**, Sándor Kéki, Pál Herczegh, Gyula Batta, László Jicsinszky, Miklós Zsuga: Synthesis and Self-Assembly Behavior Study of α,ω -Dicarboxyl-Poly(ethylene-glycol)-Permethy-6-Amino-6-Deoxy- β -Cyclodextrin-Monoamide: A New β -Cyclodextrin Conjugate, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, Vol. **45**, 5149–5155 (2007), IF:3,4
3. Miklós Nagy¹, **László Szöllősi**¹, Sándor Kéki¹, Rudolf Faust², Miklós Zsuga¹: Poly(vinyl alcohol)-based amphiphilic copolymer aggregates as drug carrying nanoparticles; beküldve

IF (összes): 7,3

8.2. Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia-részvételek

1. **Szöllősi László**, Deák Gyögy, Kéki Sándor, Zsuga Miklós: Etilén-oxid bázisú nemionos tenzidek; VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia 2002. november 15-17. Kolozsvár, Románia
2. Kéki Sándor, Nagy Miklós, **Szöllősi László**, Batta Gyula, Herczegh Pál, Zsuga Miklós: Self-assembly of amphiphilic telechelics with bulk functionality, *Ist European Chemistry Congress*, Budapest, Hungary (27-31 August 2006).

3. Miklós Nagy, **László Szöllősi**, Sándor Kéki, György Deák, Pál Herczegh, Gyula Batta, László Jicsinszky, Miklós Zsuga: An amphiphilic polyethylene glycol cyclodextrin conjugate, *MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottsági Ülés*, Mátrafüred 2006
4. Nagy Miklós, **Szöllősi László**, Kéki Sándor, Herczegh Pál, Batta Gyula, Zsuga Miklós: α, ω -Poli(etilén-glikol) permetil amino β ciklodextrin konjugátum szintézise és vizsgálata, *XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda, Románia (2006. október 03-08.)*
5. Nagy Miklós, **Szöllősi László**, Kéki Sándor, Herczegh Pál, Batta Gyula, Zsuga Miklós: α, ω -Poli(etilén-glikol) permetil amino β ciklodextrin: szintézis és karakterizáció, *Zilele Academice Aradene*, Arad, Románia (2007. május 11-13.)
6. **Szöllősi L.**, Nagy M., Kéki S., Faust R., Zsuga M.: *Micelles from polyvinyl alcohol - polyisobutylene (PVA-PIB) block copolymers*, 10th International Symposium on Particle Size Analysis, Environmental Protection and Powder Technology, Debrecen, Hungary (August 27—29 2008)
7. Nagy M., **Szöllősi L.**, Pazurik I., Kéki S., Deák Gy., Herczegh P., Batta Gy., Jicsinszky J., Zsuga M.: Amphiphilic polyethylene glycol cyclodextrin conjugates; 10th International Symposium on Particle Size Analysis, Environmental Protection and Powder Technology, Debrecen, Hungary (August 27—29 2008)