



ÖNSZERVEZŐDŐ AMFIFILIKUS OLIGOMEREK
SELF-ASSEMBLY BEHAVIOR OF AMPHIPHILIC OLIGOMERS

doktori (PhD) értekezés tézisei

Szöllősi László Zsolt

Témavezető:

Dr. Zsuga Miklós

egyetemi tanár

a kémia tudomány doktora

Debreceni Egyetem
Alkalmazott Kémiai Tanszék
Debrecen, 2008.

I. Bevezetés és célkitűzések:

Mindennapi életünkben egyre nagyobb figyelem fordul a különleges tulajdonságokkal rendelkező polimerek felé. 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 a polimer láncok önszerveződésére van lehetőség. A blokkok összetételétől, természetétől, és az oldószer polaritásától függően, valamint a környezeti paraméterek megfelelő megválasztásával szabályozott szerkezetű, micellák, vezikulák, rétegek és hálózatok állíthatóak elő.

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” juttatása. 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 lehetőséget a jelenlegi és a jövőbeni gyógyszerhatóanyagok alkalmazásában. Ha egy hatóanyagot egy micellába „csomagolunk”, akkor maga a szállító molekula juttatja a kívánt helyre az élő szervezetben belül, valamint további nagy előnye, hogy javítja a hatóanyag fizikai karakterisztikáját, beleértve a stabilitást és az oldhatóságot is.

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 amfifilikus blokk kopolimerekig. A tenzidek egyik nagy csoportját alkotják a nemionos felületaktív anyagok, melyeket a legnagyobb mennyiségben a tisztítószer, gyógyszer és olaj iparban használnak.

A különböző oldószerekben kialakuló aggregátumok mérete és szerkezete határozza meg ezeknek az anyagoknak a felhasználási lehetőségeit.

Az amfifilikus blokk kopolimerek, egy hidrofil és egy hidrofób blokkból állnak és változatos polimer aggregátumokat hozhatnak létre vízben vagy szerves oldószerekben. Ugyanezt a jelenséget várhatjuk, ha az egyik blokkot nagyméretű szubsztituensre cseréljük. A ciklodextrinek (CD) és származékai olcsó alternatívát jelentenek mindkét típusú blokk helyettesítésére. Ha a ciklodextrin gyűrű minden hidroxil csoportját egy kivételével metoxi csoportokra cseréljük, egy hidrofób gyűrűt kapunk. A szabad hidroxil csoport lehetőséget biztosít, hogy a CD gyűrűt más molekulákkal összekapcsoljuk. A hidrofil polimer lánc és a módosított hidrofób ciklodextrin gyűrű kombinációjának legnagyobb előnye, hogy molekuláris szinten felületi szerkezeteket hoznak létre és ugyanakkor jó komplex képzők is egyben. A micella/vezikula magja felhasználható más molekulák szállítására vagy oldatba vitelére (dópolható), függetlenül a ciklodextrin gyűrű üregétől, ezért megteremti a lehetőségét új típusú multifunkcionális gyógyszerek előállítására is.

Kutatásaink során célul tűztük ki új típusú amfifilikus kopolimerek szintézisét, valamint e polimerek és már meglévő felületaktív anyagok oldatbeli viselkedésének tanulmányozását. Céljaink között szerepelt, hogy összefüggést keressünk azonos szénláncú, de különböző hosszúságú etilén-oxid láncokat tartalmazó nemionos tenzidek HLB értéke (hydrophile-lypophile balance) és kritikus micella képződési koncentrációja között, vizes oldatokban, a hőmérséklet és a koncentráció függvényében, valamint az önszerveződő tulajdonságainak a vizsgálata, és alapvető termodinamikai paramétereinek a meghatározása. Célunk volt olyan blokk kopolimerek előállítása, karakterizálása és önszerveződő tulajdonságainak a vizsgálata, ahol mind az alappolimer, mind az oldatfázisban képződő aggregátumok egymástól függetlenül dópolhatóak kis molekulájú vegyületekkel ezért választásunk módosított ciklodextrin származék (permetil-6-amino-6-deoxy- β -ciklodextrin, PMe- β -CD) és polietilén-glikol (PEG) összekapcsolásával létrejövő konjugátumra esett. Továbbá terveink között szerepelt poliizobutilén-blokk-poli-vinil-alkohol kopolimerek előállítása, karakterizálása és önszerveződő tulajdonságainak vizsgálata melyekben az apoláris PIB rész hossza azonos, de a poláris PVA blokkok hossza változik. Arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy a szintetizált blokk kopolimerek szóba jöhetnek e, mint esetleges gyógyszeripari segédanyagok.

II. Vizsgálati és szintézismódszerek

II.1. Felhasznált anyagok és szintézismódszerek:

A vizsgálatainkhoz használt Neodol 91-2.5E, 5E, 6E és 8E nemionos alkohol-etoxilát tenzideket készen kaptuk a Shell Chemicals LTD-től, a szintézisekhez használt permetil-6-amino-6-deoxy- β -ciklodextrint készen kaptuk a CycloLab Cyclodextrin Research & Development Laboratory, Ltd.-től. A poliizobutilén és poli-terc-butilvinil-éter szintéziseket Dry-box technika alkalmazásával hajtottuk végre. A szintetizált termékeket oszlopkromatográfiás és dialízises módszerekkel tisztítottuk. A PIB-b-PVA blokk kopolimereket poli-izobutilén-blokk-terc-butilvinil-éter hidrogénbromidos hidrolízisével állítottuk elő, 0°C-on, nitrogén atmoszférában és vízmentes CH₂Cl₂ oldószerben.

II.2. Alkalmazott műszeres módszerek és szoftverek

A MALDI MS méréseket Bruker gyártmányú BIFLEX IIITM típusú, repülési idő (TOF) tömeganalizátorral felszerelt, valamint reflektronnal ellátott tömegspektrométeren végeztük. A spektrumot ismert molekula tömegű poli-etilén-glikol ($M_n=1450$ g/mol, $M_w/M_n=1,02$) külső standard-re kalibráltuk.

A szintetizált polimerek számátlag molekulatömegét (M_n) és molekula tömegeloszlását (MWD) méretkiszorításos kromatográfiával határoztuk meg, THF-ban, 35 °C-on, Waters készüléken, mely Waters 600 HPLC pumpát és Waters 490 UV és Waters 410 törésmutató detektorokat tartalmazott.

A képződött aggregátumok méretét valamint a kritikus micellaképződési koncentrációját Brookhaven fényszórás fotométerrel határoztuk meg, mely BI-9000 típusú digitális korrelátorból és szabályozható hőmérsékletű goniométerből állt. A fényforrás vertikálisan polarizált, $\lambda=533$ nm hullámhosszú szilárdtest lézersugár volt.

Az vizsgált oligomerek molekulatömegét ¹H-NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. Az ¹H-NMR spektrumokat BRUKER AM 360 (360 MHz) készüléken rögzítettük. Oldószerként deuterált kloroformot valamint deutérium-oxidot használtunk. A kémiai eltolódás referencia csúcsa a tetrametil-szilán jele volt ($\delta=0$ ppm). A sztérikus

összefüggéseket NOESY próbákkal határoztuk meg, valamint 2D DOSY méréseket végeztünk a molekula tömeg és az oldatbeli viselkedés a meghatározására.

A dópoláshoz használt Indometacin molekula aromás csoportokat tartalmaz, amelyek UV-VIS spektroszkópiával vizsgálható, és ez felhasználható kalibráló egyenes segítségével polimer oldatokban az Indometacin koncentrációjának meghatározására. A méréseinket HP 8453 UV-VIS diódasoros spektrofotométerrel végeztük 321 nm hullámhosszon vizes közegben, 1 cm-es kvarcküvetében, szobahőmérsékleten.

III. Új tudományos eredmények

III.1 Neodol minták karakterizálása

A tanulmányozott alkohol-etoxilát diszperz rendszerekben meghatároztuk a tenzidek kritikus micella képződési koncentrációit (cmc), a képződött micellák méretét és 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 mért 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, bizonyítottuk, hogy a MALDI-TOF MS módszer alkalmas az ilyen típusú rendszerek vizsgálatára, mert nemcsak a végcsoportok, hanem többkomponensű keverékek összetételei is meghatározhatók.

III.2. Egy új β -ciklodextrin konjugátum szintézise és önszerveződése

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, mely felhasználható speciális rotaxán szerkezeteket kialakító polimerek előállításához.

III.3. Poli-izobutilén-blokk-poli-vinil-alkohol (PIB-b-PVA) önszerveződése és dópolása Indometacinnal

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 nőttek, de a micella méretek és az aggregációs számok magasabbak, mint a normál amfifilikus kopolimerek esetén. Az aggregátumok 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 dóptuk 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 láncossz 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.

IV. Az eredmények potenciális gyakorlati jelentősége

Alkohol etoxilát típusú tenzidek átfogó összehasonlítása az ilyen típusú rendszerek jobb megismerését segítette elő. A kapott eredmények felhasználhatóak pl. gyógyszeripari vagy háztartás-vegyipari termékek tervezésének kezdeti szakaszában. Meggyorsíthatja a megfelelő tenzid kiválasztását és az optimális reakció vagy feldolgozás körülmények beállítást. Az alkohol etoxilát típusú tenzidek összetételének vizsgálatára a MALDI technika egy gyors alternatívát jelenthet az eddigi vizsgálati módszerek mellett.

A PMe- β -CD-PEG multifunkciós gyógyszerek „szállító” anyaga lehet, mert mind a CD gyűrű mind a vizes oldatban képződött aggregátum felhasználható apoláris gyógyszerhatóanyagok fogadására, így akár két különböző hatóanyag egyidőben juttatható a kívánt helyre az elő szervezeten belül.

A PIB-b-PVA kopolimerekből vizes oldatokban képződő aggregátumok apoláris magja felhasználható vízben nem vagy gyengén oldódó gyógyszerhatóanyagok szállítására. A PVA lánc hosszának változtatásával akár a vizes oldatba vihető hatóanyag mennyisége is szabályozható.

I. Introduction and objectives:

Nowadays, there is a constantly increasing demand for polymers with special properties. This kind of special polymers is easily obtained when a hydrophobic and hydrophilic block is present within the same macromolecule. Amphiphilic block copolymers consisting of hydrophilic and hydrophobic parts have attracted great consideration from both academic and practical points of view. When dissolved in water (preferred for the hydrophilic block) or in organic solvents (preferred for the hydrophobic block) the self-assembly of amphiphilic block copolymers is expected into various types of polymer aggregates, such as micelles, vesicles, and rod-like associates.

The control of the aggregation process (by chemical and physical parameters) is essential when the preparation of planned structures in micro and nanometer size range come into sight. These amphiphilic block copolymers can be used for drug delivery in the human body. This is a new way in human therapy and it improved very quickly in the last 20 years. In the current medical therapy drug molecules need to go through the whole human body before exerting the wanted biological effect on the desired spot. On the contrary if the drug molecule is “packed” into a micelle in this case the micelle “carries” the active ingredient to its desired destination within the human body. It improves the efficiency of the therapy while at the same time improves the physical characteristics of active ingredients including stability and solubility.

The solubilization of water insoluble drugs has been the focus of surfactant chemistry. Those compounds which consist of a hydrophobic and hydrophilic part are called surfactants. In the past soap molecules fell in this class but nowadays a number of new surfactants were synthesized from simple tensides to complex amphiphilic block copolymers. One of biggest part of surfactants is the non-ionic tensides which are used mainly in household and personal care, pharmaceutical and oil industry.

The formed aggregates determine the application field of these materials.

The amphiphilic block copolymers consist of a hydrophobic and a hydrophilic part and form aggregates in block selective solvents. The same phenomenon is expected when one of the blocks is exchanged to bulky substituents. Cyclodextrines (CD) and their derivatives mean a cheap alternative for both types of blocks. If all but

one hydroxyl groups of the cyclodextrine ring are replaced by methoxi groups we receive an apolar ring. The CD ring can be linked to another molecule through the unchanged hydroxyl group. By the combination of a hydrophilic polymer chain and a modified hydrophobic CD ring, one can profit from the benefit of the formation of supramolecular structures (i.e. micelles and/or vesicles) and inclusion complexes at the same time. The core of the micelles/vesicles may be doped independently from the CD cavity therefore the preparation of new types of multifunctional medicines becomes within reach.

The aim of our research was to synthesize new types of amphiphilic block copolymers and investigate their self-assembly behavior as well as already existing surfactants in aqueous solutions. Our aims were to find correlation between the HLB number and critical micelle concentration of those surfactants where the carbon chain lengths were the same but the ethylene oxide chain varied in aqueous solution.. Furthermore we wanted to investigate the self-association properties and determine the basic thermodynamic parameters of those systems as well.

Our goal was to synthesize, characterize and investigate the self assembly behavior of such a block copolymer where both the base polymer and formed aggregates can be doped independently of each other that is why we chose an modified CD derivative which can be obtained by linking (permethyl-6-amino-6-deoxy- β -Cyclodextrin, PMe- β -CD) to poly(ethylene-glycol, PEG).

Our aim was the synthesis of PIB-PVA diblock copolymers having the same size PIB block but varying PVA block. The effect of the diblock architecture on the micellar properties, as well as the solubilization ability of the polymers, were meant to be studied in detail, focusing on the length ratios of the two blocks. In addition, the aggregates formed in aqueous media were tested as possible drug carrying nanoparticles.

II. Investigation and synthetic methods

II.1. Materials and synthetic methods:

The Neodol 91-2.5E, 5E, 6E and 8E alcohol ethoxylate samples were obtained from Shell Chemicals LTD, permethyl-6-amino-6-deoxy- β -cyclodextrin was received from CycloLab Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd. for our synthesis.

The polyisobutylene and poly(tert-butyl-vinylether) preparation were carried out using the so called dry box method. The polymers prepared were purified by column chromatography and dialysis method. The polyisobutylene-block-poly(tert-butyl-vinylether) was hydrolyzed to poly-isobutylene-block-poly-vinyl alcohol by hydrogen-bromide at 0 °C, in nitrogen atmosphere in dry CH₂Cl₂ solution.

II.2. Instruments and softwares

The MALDI-MS measurements were performed with a Bruker BIFLEX III mass spectrometer equipped with a time-of-flight (TOF) mass analyzer. The spectra were externally calibrated with a poly(ethylene glycol) standard ($M_n=1450$ g/mol, $M_w/M_n=1.02$) using linear calibration.

The M_n and molecular mass distribution (MWD) of the polymers were measured by SEC in THF at 35 °C with a Waters chromatograph equipped with four gel columns (7.8 x 300 mm, 7 μ m Ultrastyrigel columns: 500, 10³, 10⁴, 10⁵ Å), a Waters 600 HPLC pump, and Waters 490E UV and Waters 410 refractive index detectors. The M_n and M_w/M_n values of the oligomers were calculated relative to polyisobutylene.

The micellar properties were investigated by Light Scattering experiments on a Brookhaven light scattering instrument equipped with a BI-9000 digital correlator and temperature-controlled goniometer was used. The light source was a solid-state vertically polarized laser operating at $\lambda=533$ nm.

The ¹H-NMR spectra were recorded in CDCl₃ at 25 °C on a BRUKER AM 360 spectrometer with tetramethylsilane as the internal standard ($\delta=0$ ppm).

Steric correlations were obtained in NOESY experiments while the 2D DOSY experiments were run for molecular weight and solvent state behavior determination.

The NMR measurements were carried out with a Bruker DRX-500 spectrometer at 300K temperature, in D₂O solution and 3-(trimethylsilyl)propionic-2,2,3,3-d₄ acid sodium salt was used as internal standard.

The UV-Vis spectra were recorded on a HP 8453 diode array spectrometer at 25 °C in a quartz cuvette of 1 cm optical path length. The absorbance at peak maximum of 321 nm was used for indomethacin concentration calculations.

III. New scientific results

III.1 Characterization and self-assembly behavior of Neodol samples

The self-assembly of polydisperse industrial-type ethoxylate based 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(cmc) and the average number of EO units. From the slopes of the ln(cmc) versus average number of EO units the contribution of a single EO unit to the total free energy of micellization was deduced and found that $\Delta G_{EO}^{\circ} = 0.9$ kJ/mol was at 25 °C and 0.3 kJ/mol was at 35 °C . 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.

III.2. Synthesis and self-assembly behavior of a new β-cyclodextrin conjugate

The synthesis and detailed study of a new amphiphilic molecule, namely the PMe-β-CD-PEG conjugate was accomplished. According to light scattering studies the substance forms aggregates in aqueous media. The 2D NOESY experiment showed the absence of inclusion complex type aggregation while the 2D DOSY measurements suggest a flexible anisotropic structure. The aggregates can serve as the starting materials for novel drug carrying bioconjugates as well as graft amphiphilic copolymers using the appropriate rotaxanate-forming polymer chain.

III.3. Poly(vinyl alcohol)-based amphiphilic copolymer aggregates as drug carrying nanoparticles

The synthesis of amphiphilic PIB-b-PVA copolymers of varying hydrophilic segment lengths 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, and 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. Important micellar properties such as the volume of the apolar micelle core were calculated. The hydrophobic cavity of the aggregates was tested as a drug carrying compartment 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 where the PIB:PVA length ratio was 1:8 where a tenfold increase in indomethacin solubility was observed. From the solubility data a partition constant, K_v , was calculated and was found to be dependent upon the aggregation number. The cmc of the doped copolymers remained unchanged, although the micelle size was reduced significantly.

IV. Possible application of the results

The comprehensive overview of the ethylene oxide base nonionic surfactants promote the better understanding of these kind of systems. Our results can be used in pharmaceutical, household or personal care industry at the beginning of the product planning phase. It would accelerate the selection of surfactants and reaction or process conditions. The MALDI technique can be used to investigate the composition of these kinds of surfactants parallel with other existing analytical methods.

The PMe- β -CD-PEG can be used for the preparation of new types of multifunctional medicines as drug delivery compounds because the CD ring and formed aggregates

can be doped by two different drug molecules independently of each other. In this case both drug molecules can be transferred to the desired destination within the human body.

The apolar core of the formed PIB-b-PVA aggregates can be used to water insoluble drug delivery as nano container. The solubilization of active ingredients can be controlled by the modification of the PVA length.

V. Tudományos közlemények és konferencia részvételek / Scientific publications and Lectures

V.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények / Publications in the field of the dissertation

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

V.2. Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia-részvételek / Lectures and posters in the field of the dissertation

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, **Szőllősi László**, Batta Gyula, Herczegh Pál, Zsuga Miklós: Self-assembly of amphiphilic telechelics with bulk functionality, *1st 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, **Szőllősi 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, **Szőllősi 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. **Szőllősi 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., **Szőllősi 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)

Köszönetnyilvánítás

Acknowledgments

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 a dolgozatom elkészítéséhez.

Köszönetemet fejezem ki családomnak a nyugodt légkör biztosításáért, amely nélkül a disszertációm 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.