

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Szintetikus polimer alapú aerogélek hidratációja
és felhasználása gyógyszerhordozóként**

Moldován Krisztián Eduárd

Témavezető: Dr. Kalmár József



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023.

Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke

BNC	Budapesti Neutron Központ (Budapest Neutron Centre)
BSE	Visszaszórt elektron (Backscattered Electron)
CPMAS	Cross-Polarization Magic Angle Spinning
D_{obs}	Mért egyensúlyi diffúziós együttható
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MAS	Magic Angle Spinning
NMR	Mágneses magrezonancia spektroszkópia (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy)
PBS	Foszfát pufferelt sóoldat
R_g	Girációs sugár
SANS	Kisszögű Neutronszerzés (Small Angle Neutron Scattering)
SE	Másodlagos elektron (Secondary Electron)
SEM	Pásztázó elektronmikroszkóp (Scanning Electron Microscope)

I. Bevezetés és célkitűzés

Az aerogélek a világ legkisebb sűrűségű ($0,01-0,20 \text{ g/cm}^3$) szilárd anyagai. Rendkívül nagy fajlagos felülettel ($200-1000 \text{ m}^2/\text{g}$) és nyitott pórusos szerkezettel rendelkeznek. Rendkívül kicsi hővezetési tényező ($0,05-0,10 \text{ W/mK}$) jellemzi az aerogéleket, ezért napjaink talán egyik legígéretesebb hőszigetelő anyagcsaládja. Az aerogélek különleges fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek a szilárd anyagok között, amelynek köszönhetően számos kutatási területen (űrkutatás, orvosi biológia alkalmazások, építőipar) vizsgálják ezeket.

Az aerogélek előállítása három fő lépésben történik, amelyek meghatározzák végső szerkezetüket. A váz előállítására a leggyakrabban alkalmazott módszer a szol-gél eljárás. Az első lépésben a kiindulási reagensek megfelelő reakcióiban nanoméretű szol részecskék keletkeznek, amelyek utána egybefüggő gélle alakulnak. Az aerogélek előállításának következő lépése az oldószercsere, az utolsó lépés a szuperkritikus szén-dioxiddal történő szárítás.

A szintetikus polimer aerogélek fejlesztését részben az új, rendkívül alacsony sűrűségű anyagok iránti igény vezérelte. A poliimid és poliamid aerogéleket kiváló mechanikai tulajdonságok és nedvesség-stabilitás jellemzi.

Kutatásunk során ezen porózus anyagok vízzel való kölcsönhatásának megértésére összpontosítunk, beleértve a levegő nedvesség-tartalmának hatását is. Az aerogélek hidratációja általában mikroszerkezeti változásokkal jár, amelyek befolyásolják mechanikai tulajdonságaikat is. Az aerogélek nagy fajlagos felületüknek köszönhetően kiváló gyógyszerhatóanyag-hordozók, ezért impregnáltuk az aerogéleket kettő hatóanyaggal, majd különböző kioldóközegekben vizsgáltuk a hatóanyag-leadásukat.

II. Módszerek

A polimer aerogélek vázának előállítása a szol-gél eljárással történt. A szolvatált géleket utolsó lépéseként szuperkritikus CO₂-ban szárítottuk ki. Az aerogélek szárításához olyan készüléket használtunk, melyhez nem szükséges folyékony CO₂ szivattyú alkalmazása. A rendszer a merülőcsöves CO₂ palack eredeti nyomásával és a szuperkritikus átmenettel fellépő nyomásnövekedéssel működik. Az aerogélek karakterizálását különböző szerkezetvizsgáló módszerekkel végeztük. Pásztázó elektronmikroszkóppal (ThermoFisher Scientific Scios 2) vizsgáltuk az aerogélek morfológiáját. Az aerogélek fajlagos felületének, pórusméret-eloszlásának és pórustérfogatának meghatározásához nitrogén adszorpciós-deszorpciós porozimetriás méréseket (Quantachrome Nova 2200e) végeztünk a IUPAC ajánlásoknak megfelelően. Az előállított aerogélek kémiai szerkezetét Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával (Perkin Elmer Spectrum Two Spectrometer) igazoltuk.

A vizes közegben diszpergált aerogél részecskék méreteloszlását egy 1,3 MP-es USB kamerával rendelkező optikai mikroszkóppal vizsgáltuk. A felvételeket ImageJ szoftver segítségével elemeztük és számítottuk ki a részecskék méretét. A zéta-potenciál mérést MALVERN Zetasizer Nano ZS berendezéssel végeztük hagyományos műszerbeállítások és automatikusan finomhangolt mérési paraméterek mellett. A száraz és részben hidratált aerogél monolitok nyomószilárdságát Instron 4302 műszer segítségével mértük.

A kisszögű neutronszórás (SANS) méréseket az ELKH-EK Neutronspektroszkópiai Laboratórium kutatóival együttműködve végeztük. A méréseket a Budapest Neutron Központban (BNC), a Yellow Submarine pin-hole típusú, kétdimenziós neutrontetektorral felszerelt készülékén végezték. A szilárdfázisú NMR méréseket az

alessandriai Amadeo Avogadro Egyetem kutatóival együttműködve végeztük. A szilárdfázisú NMR spektrumokat Bruker Avance III 500 spektrométeren és 11,75 Tesla mágnes segítségével vettük fel, ^1H és ^{13}C esetén 500,13 és 125,77 MHz működési frekvenciákon.

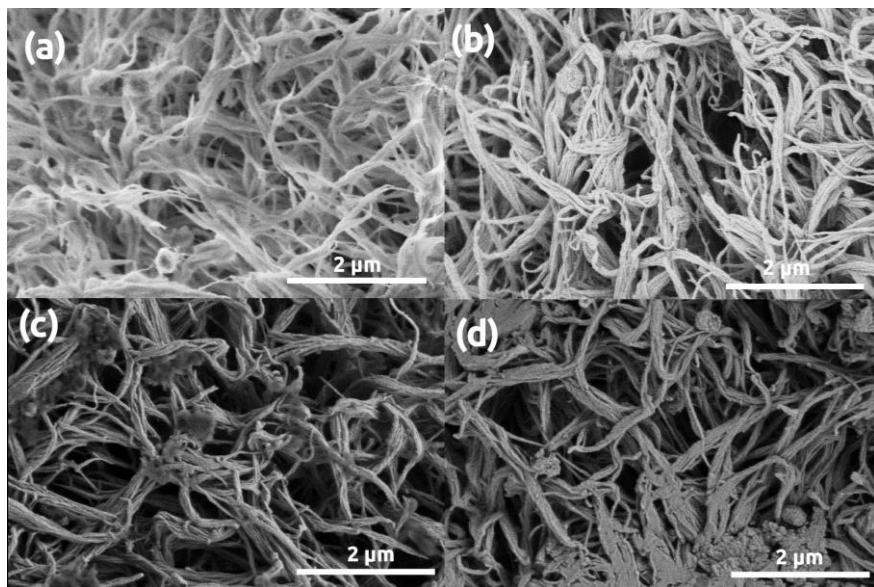
Az NMR relaxometriás méréseket Minispec Bruker mq20 relaxométerrel végeztük. A száraz és részlegesen hidratált aerogél mintákat NMR krioporozimetriával és diffúziómetriával jellemeztük különböző víztartalom mellett Bruker Avance II 360 MHz NMR készülékben.

Az aerogélek hatóanyaggal történő impregnálását szuperkritikus CO_2 -ban végeztük el megfelelő kontaktidőt biztosítva statikus körülmények között. A kioldódás vizsgálatokhoz 2 közeget ($\text{pH} = 1,0$ sósav és $\text{pH} = 7,4$ PBS) alkalmaztunk, és a leadott hatóanyag mennyiségét UV-vis spektrofotometriásan követtük (Hewlett-Packard 8453 fotométer).

III. Új tudományos eredmények

1. Bizonyítottuk, hogy a pásztázó elektronmikroszkópiás (SEM) vizsgálatok esetében a nanostruktúrált anyagok felületére porlasztott arany befolyásolja a felvételeken látott morfológiát.

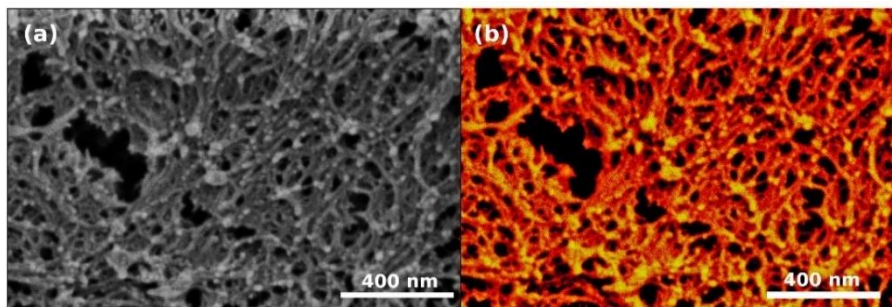
1.1) Megfigyeltük, hogy már az irodalomban ajánlott vékony, 5 nm-es aranyréteg porlasztása is mesterséges szerkezeti elemek képződését eredményezi egyes aerogélek felületén, a 16 nm vastag réteg pedig jelentősen módosítja a legtöbb aerogélek morfológiáját (1.ábra).



1. ábra LV-SEM képek poliamid aerogél mintákról. (a) Bevonat nélküli, (b – d) 5 nm, 16 nm, 32 nm vastagságú Au rétegekkel bevont aerogél.

1.2) Kimutattuk, hogy az aranyatomok a porlasztás során az aerogél nanostruktúrált felszínére kondenzálódnak és a legtöbb esetben gömb alakú Au nanorészecskéket (klasztereket) képeznek (2.ábra). Ezeknek a

nagy felbontású, rendszám-kontrasztos megjelenítése visszaszórt elektron (BSE) detektorral volt megvalósítható a SEM leképezés során.



2. ábra A 32 nm vastagságú Au rétegekkel bevont Ca-alginát aerogél minta másodlagos elektron (SE) és visszaszórt elektron (BSE) detektor jeleinek kombinációja. A két kép azonos, különböző színtartományban jelenik meg: (a) fekete/fehér és (b) piros/sárga. Halványabb színnel jól láthatók az eredeti Ca-alginát szálak végén keletkezett gömb és hengeres alakú Au nanorészecskék.

2. Megállapítottuk, hogy a monolitikus poliamid aerogél hidratációja nem lineáris változásokat okoz a nyomószilárdságában. Leírtuk a poliamid aerogél hidratációs mechanizmusát, és magyarázatot adtunk erre a jelenségre.

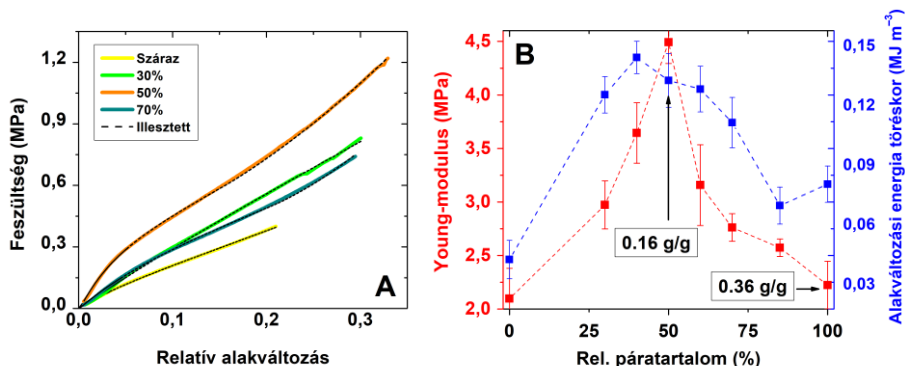
2.1) A poliamid aerogél 3D-s vázszerkezete összegabalyodott és egymással összefüggő polimer rostokból áll. Az elsődleges szálak vastagsága és hossza nagymértékben változatos a néhány tíz nanométeres skálán. Ezek a szálak egy része elágazó, néhány helyen pedig csomópontokban egyesülve futnak össze.

2.2) Megállapítottuk a nitrogén szorpciós mérésekből, hogy az izotermák az IUPAC IV kategóriájába tartoznak, valamint a H3 típusú hiszterézis hurok jellemző rájuk. Az izotermák alakja és hiszterézis hurok jelenléte a jelentős mértékben mikropórusokat is tartalmazó mezopórusos anyagokra jellemző. A kondenzált nitrogénnel nem teljesen kitölthető makropórusok is jelen vannak, amelyek a SEM felvételeken is megfigyelhetők (1.táblázat).

1. táblázat A poliamid aerogél szerkezeti paraméterei.

Paraméter	Poliamid aerogél	Módszer
C -konstans	59 ± 3	BET
Fajlagos felület (m^2/g)	251 ± 20	BET
Teljes mezopórus-térfogat (cm^3/g)	$0,7 \pm 0,1$	BJH

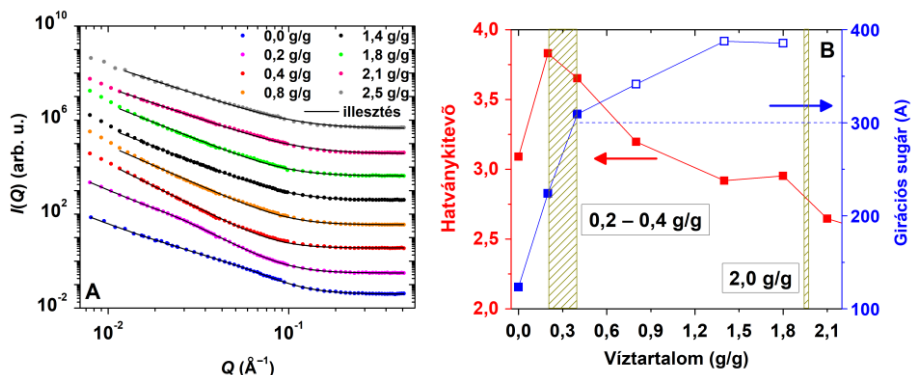
2.3) Megmutattuk, hogy a száraz aerogélhez viszonyítva a Young-modulus és a nyomószilárdság drámaian megnövekszik az aerogél víztartalmának növekedésével, és maximumokat mutat 50 %-os relatív páratartalom melletti kondicionálást követően, azaz kb. $0,16 \text{ g/g}$ víztartalom esetén (3.ábra). Érdekes módon az aerogél további hidratálása ezeknek a mechanikai paramétereknek a hirtelen csökkenését okozza.



3. ábra Monolit poliamid aerogél kompressziós méréseinek eredménye. A panel: A száraz és a részlegesen hidratált aerogél monolitok jellemző relatív alakváltozás – feszültség görbéi. B panel: A poliamid aerogél Young-modulusa és nyomószilárdsága a nedves levegőben való kondicionálás függvényében.

Ennek a jelenségnek a magyarázata érdekében a poliamid aerogél hidratációs mechanizmusát több módszerrel is tanulmányoztuk. A molekuláris szintű folyamatokat különböző NMR módszerekkel vizsgáltuk, a nanoszerkezetben bekövetkezett változásokat pedig SANS-sal követtük.

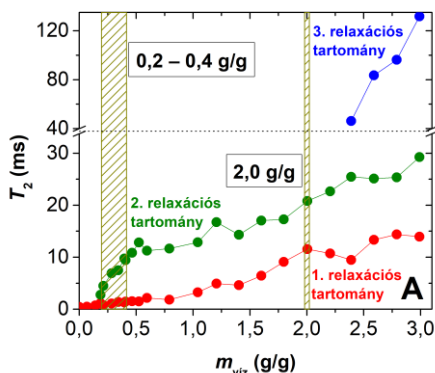
2.4) A SANS eredmények igazolják a poliamid aerogél morfológiájának változását a víztartalom függvényében. Az R_g növekedése a pórusok méretének növekedését jelzi, amihez a pórusfalak felületének kisimulása is társul, amit a 0,2 g/g víznél mért $p \approx 4$ érték mutat. E víztartalom felett a pórusok mérete még mindig megnő, bár a pórusfalak érdessége is nő. A SANS adatok szerint a poliamid aerogélben markáns szerkezeti változások mennek végbe a kritikus kb. 0,2 g/g, majd a 2,0 g/g víztartalom elérésekor (4. ábra).



4. ábra Részlegesen hidratált poliamid aerogél kisszögű neutronszerzés görbéi. A panel: A kísérleti SANS-görbék és az illesztett görbék. B panel: Becsült szerkezeti paraméterek az aerogél víztartalmának függvényében. A becsült R_g értékek 300 Å felett bizonytalanok. A sátozott függőleges sávok kritikus víztartalmakat jelölnek.

2.5) A szilárdfázisú NMR módszerrel mért ^{13}C CPMAS csúcsok nagy felbontása arra utal, hogy a polimer láncok orientációja valamelyest rendezett a szálakban a szuperkritikus CO_2 -ban való szárítás után. A nagy intenzitású váll kb. 10 ppm-nél a száraz aerogél ^1H MAS spektrumában a polimer molekulák között többszörös intermolekuláris H-kötés jelenlétét jelzi, ami a lineáris poliamidokra jellemző. Az aerogél hidratálódása nem változtatja meg a ^{13}C -os kémiai eltolódásokat a csúcshélességek és a felbontás tekintetében, ugyanakkor jelentős változásokat okoz a relatív csúcsintenzitásokban, amelyek 0,5 g/g víztartalom körül állandósulnak. Ezzel összhangban a részlegesen hidratált minták ^1H MAS spektruma azt mutatja, hogy a lineáris poliamid molekulák kiterjedt intermolekuláris H-kötési hálózata az aerogél növekvő hidratációjával fokozatosan felbomlik.

2.6) Az NMR relaxometriás mérések során a hidratált poliamid aerogél esetében 3 relaxációs tartományt figyeltünk meg (5.ábra).



5. ábra Részlegesen hidratált poliamid aerogél NMR relaxometriás vizsgálatának eredményei. Az ábra a transzverzális relaxációs idők (T_2) értékeit mutatja az aerogél víztartalmának függvényében. A satírozott függőleges sávok kritikus víztartalmakat jelölnek.

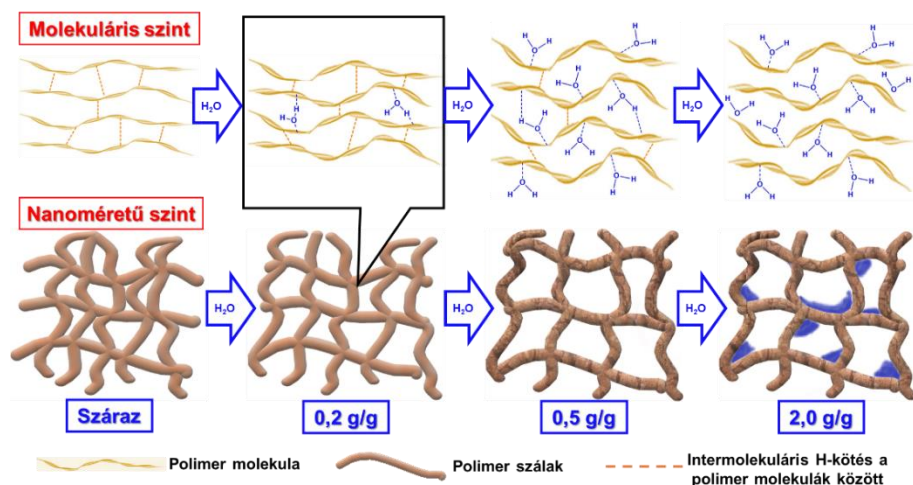
A legkisebb víztartalomnál csak egy relaxációs tartomány detektálható nagyon kicsi T_2 értékekkel. Ez a tartomány azoknak a vízmolekuláknak felel meg, amelyek erős kölcsönhatásban állnak főként a poliamid makromolekulákkal, H-kötésben. A 2. tartomány kb. 0,19 g/g víztartalomnál jelenik meg, lényegesen nagyobb T_2 értékekkel. Ezek a T_2 értékek azonban nem elég nagyok ahhoz, hogy jól körülhatárolható vízcseppek képződését jelezzék a pórusokban. Ennek megfelelően a 2. relaxációs tartomány a poliamid vázzal még erős kölcsönhatásban lévő vízmolekuláknak felel meg. A 3. tartomány az aerogél váz fókuszpontjaiban jól körülhatárolható vízcseppek és tócsák képződésének felel meg.

2.7) Az NMR diffúziós mérések során két körülményt változtattunk: a poliamid aerogél víztartalmát és a kísérletek megfigyelési idejét. Kimutattuk, hogy nagyobb víztartalomnál mindig két diffúziós tartomány jelenik meg. Mindkét tartomány D_{obs} értékei fokozatosan nőnek az aerogél víztartalmának növekedésével, de csak kis mértékben. Ezen felül megállapítottuk, hogy a D_{obs} értékek nem változnak az NMR kísérlet megfigyelési idejének változtatásával, függetlenül a víztartalomtól.

2.8) Bizonyítottuk, hogy a részlegesen hidratált poliamid aerogél esetén csak 1,0 g/g víztartalomtól kezdődően van mérhető ^1H NMR jel a krioporozimetriás kísérletek során. A krioporozimetriás eredmények azt mutatják, hogy a hidratált poliamid aerogél pórusai csak részben vannak feltöltve vízcseppekkel 2,5 g/g víztartalom mellett. Ezeket a cseppeket először a hidratált poliamid nanoszálak választják el és zárják körül. Azonban ezek a cseppek egyesülnek és kitöltik a rendelkezésre álló résszerű üregeket 3,4 g/g víztartalom mellett anélkül, hogy jelentősen megváltoztatnák a hidratált váz szerkezetét. A pórusok telítése során mért jól kifejezett fagyáspont csökkenés azt mutatja, hogy a szilárd váz még a teljes hidratáltság esetén is jól definiált marad, azaz a lineáris polimer molekulák továbbra is összekapcsolódnak, nem képződik hidrogél. Ez összhangban van a relaxometria és a SANS esetén tárgyalt megfigyelésekkel.

2.9) Az NMR és a SANS mérések összesített eredményei alapján kidolgoztuk a poliamid aerogél hidratációjának főbb lépéseit, amelyet a 6. ábra foglal össze grafikusán. Az első vízmolekulák a poliamid nanoszálak felületéhez kötődnek és betöltik a poliamid makromolekulák intermolekuláris H-kötőhálózatában lévő üres helyeket. Ezek a

víz-molekulák erősítik a szálakat stabilizáló H-kötési hálózatot, ami az aerogél nanoszerkezetének átrendeződését okozza, amit a SANS eredmények egyértelműen mutatnak. A kb. 0,2 g/g és 0,4 g/g víztartalom közötti állapotban a víz-molekulák belépnek a poliamid nanoszálak teljes térfogatába, beépülnek a makromolekulák közé és felszakítanak néhány intermolekuláris H-kötési helyet. Ez gyengíti a száraz aerogélre jellemző erős intermolekuláris kötések. A további hidratáció a nanoszálak részleges feloldódását okozza, ami tovább növeli a pórusméretet. Ez a részben feloldódott poliamid szálak növekvő felületi érdességével jár együtt, ahogyan azt a SANS eredmények mutatják.



6. ábra A poliamid aerogél hidratációjának mechanizmusa: az egymást követő szerkezeti változások grafikus ábrázolása.

3. Részletesen leírtuk egy poliimid aerogél hidratációs mechanizmusát.

3.1) Pásztázó elektronmikroszkóp segítségével megmutattuk, hogy a poliamid aerogélhez hasonlóan ennél a poliimid aerogélnél is szálak szerkezet figyelhető meg, azonban a poliimid esetén ezek a szálak sokkal inkább egységes méretűek, kevésbé elágazók, jobban egyedülállók. A poliimidet felépítő keresztkapcsoló ágens miatt maga a polimer is 3D térhálós kémiai szerkezetű, ez építi fel a jól definiált szálakat.

3.2) Megállapítottuk, hogy a poliimid aerogél nitrogén-szorpciós módszerrel mért izotermái a mezopórusos anyagokra jellemző IV. kategóriába tartoznak, valamint H3 hiszterézis hurok jellemzi őket, amely makropórusok jelenlétére utal (2.táblázat).

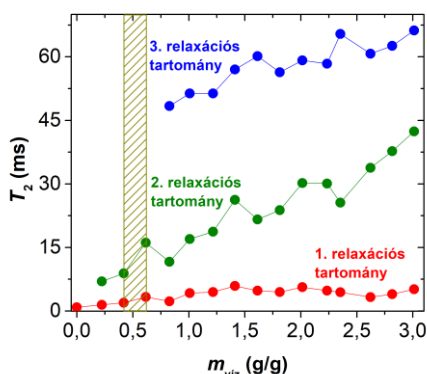
2. táblázat A poliimid aerogél szerkezeti paraméterei.

Paraméter	Poliimid aerogél	Módszer
C -konstans	55 ± 2	BET
Fajlagos felület (m^2/g)	297 ± 28	BET
Teljes mezopórus-térfogat (cm^3/g)	$0,8 \pm 0,1$	BJH

3.3) Igazoltuk, hogy az aerogél hidratációja során a szilárdfázisú NMR ^{13}C CPMAS és ^1H MAS spektrumokon a kémiai eltolódások nem változnak. Ezzel együtt a csúcshélességek és a felbontás is változatlan marad, csak a száraz minta tér el kis mértékben a különböző hidratáltságfokú mintáktól. Ebből arra következtethetünk, hogy a hidratáció hatására a poliimid makromolekulák konformációja nem

változik meg számottevően. Erősödő szegmensmozgásra sem utalnak az eredmények.

3.4) A poliimid aerogél relaxometriás méréseinek kiértékelése során 3 relaxációs tartományt azonosítottunk (7. ábra).



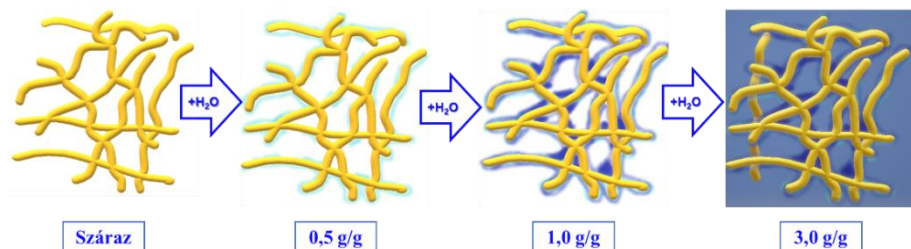
7. ábra Részlegesen hidratált poliimid aerogél NMR-relaxometriás vizsgálatának eredményei. Az ábrán a transzverzális relaxációs idők (T_2) értékei láthatók az aerogél víztartalmának függvényében. A sátrózott függőleges sáv kritikus víztartalmat jelöl.

Nagyon kicsi víztartalomnál csupán egy relaxációs tartomány mérhető, ami a polimer molekulákhoz erős másodlagos kötéssel kötött, így kevésbé mobilis vízmolekulákhoz rendelhető. A 2. tartomány már 0,2 g/g víztartalomnál kimutatható. Ez a poliimid nanoszálak belsejében elhelyezkedő, azokat részlegesen oldó vízre jellemző. A 3. tartomány szintén hamar, már 0,8 g/g víztartalomnál megjelenik, amely a kisebb vízcseppekre és „tócsákra” jellemző nagy T_2 értékeket mutat és folyamatosan növekszik a víztartalommal. Ez azt jelenti, hogy a poliimid aerogél esetén már kicsi víztartalomnál megjelennek a szálak felületén, vagy ezek között elhelyezkedő nagyobb méretű vízrétegek, cseppek.

3.5) NMR diffúziómetriás méréssel meghatároztuk, hogy nagyon kicsi víztartalom mellett ebben a rendszerben nem mérhető a víz diffúziója. Legelőször 0,8 g/g víztartalomnál kapunk mérhető jelet, ami egybeesik a 3. relaxációs tartomány megjelenésével. Ebben a rendszerben tehát a diffúziómetria és a relaxometria összhangban van egymással.

3.6) Bizonyítottuk, hogy a fagyásgörbékből számolt cseppméretek jó egyezést mutatnak minden vizsgált víztartalom esetén a száraz aerogélen végzett nitrogén-szorpciós mérésekből számolt pórusméret eloszlással. A 2,0 g/g víztartalmú minták esetén az olvadás-fagyás görbék alakja alapján megállapíthatjuk, hogy jellemzően gömb alakú cseppek formájában van jelen a víz, majd 3,5 g/g víztartalomnál már inkább hengeres geometriájú vízrétegek válnak a jellemzővé.

3.7) A különböző vizsgálati módszerek (NMR, SANS) eredményeit figyelembe véve kidolgoztuk egy modellt a poliimid aerogél hidratációs mechanizmusára (8. ábra).



8. ábra A poliimid aerogél hidratációjának mechanizmusa grafikusán megjelenítve.

A poliimid aerogél hidratációjának első lépésében a hozzáadott kis mennyiségű víz képes erős másodrendű kötések kialakítani a makromolekulákkal és beépülni az ezek által alkotott nanoszálakba,

amelyre bizonyíték az 1. és 2. relaxációs tartományok megléte, valamint az ezekhez tartozó kicsi T_2 értékek. Majd további víz hatására a kb. 0,8 g/g víztartalomnál megjelenő 3. tartomány a szálak felületén és ezek között jelenlévő vízhez társítható. Az aerogélt alkotó poliimid makromolekulák alapvető 3D szerkezete, és a naoszálak alkotta térhálós váz azonban csak csekély mértékben változik a hidratáció hatására.

4. Bizonyítottuk, hogy a poliamid és poliimid aerogélek alkalmasak különböző gyógyszerhatóanyagok szuperkritikus szén-dioxidból történő megkötésére.

4.1) Sikeresen impregnáltuk a poliamid és poliimid aerogéleket ibuprofén és ketoprofén hatóanyaggal szuperkritikus szén-dioxidban statikus körülmények között. Kifejlesztettük az optimális körülményeket a polimer aerogélek impregnálásához. Meghatároztuk az aerogélek által megkötött teljes hatóanyag-mennyiséget metanolban UV-vis fotometriás módszer segítségével. (3. táblázat).

3. táblázat Az impregnált aerogélek teljes hatóanyag-tartalma

Aerogél	Ibuprofén-tartalom [m/m %]	Ketoprofén-tartalom [m/m %]
Poliamid aerogél	$25,3 \pm 1,31$	$3,45 \pm 0,17$
Poliimid aerogél	$15,9 \pm 0,85$	$7,97 \pm 0,68$

4.2) Az impregnált hatóanyagok szerkezetét Röntgen-diffrakciós spektrometria segítségével vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy azok amorf formában találhatók meg a mezopórusos hordozókban. Így az aerogélek gyógyszertechnológiai szolubilizáló ágensként való használatát bizonyítottuk.

5. Igazoltuk, hogy a hatóanyagokkal impregnált aerogélek a kioldóközeg pH-jától függően különböző módon adják le a hatóanyagokat. A kioldódási profilok elemzésével és az aerogélek hidratációs mechanizmusát figyelembe véve leírtuk a polimer aerogélekből történő hatóanyagleadás mechanizmusát.

5.1) Ketoprofén hatóanyag leadása sósavas közegben történő vizsgálata esetében megállapítottuk, hogy a hidrofób kölcsönhatás a meghatározó a polimer hordozók és a hatóanyag között, amire bizonyíték többek között a nagyon kicsi kioldódási százalék (4. táblázat).

4. táblázat Az aerogélekből maximalásan kioldódott ketoprofén mennyisége az impregnálthoz képest százalékban megadva.

Ketoprofén	Sósav (pH=1)	PBS (pH=7,4)
Poliamid aerogél	23 %	30 %
Poliimid aerogél	5 %	25 %

Valószínű, hogy valódi szorpciós egyensúly alakul ki a hatóanyag és az aerogélváz között. Emellett a hatóanyag rossz oldhatósága is hozzájárul a kicsi kioldódott hatóanyag-mennyiséghez mindkét polimer aerogélnél. PBS kioldóközegben a zéta-potenciál értékek alapján 7-es pH értéken a poliamid pozitív, a poliimid negatív töltéssel rendelkezik, valamint a ketoprofén deprotonált formában, azaz anionként van jelen. Bár emiatt nő a ketoprofén oldhatósága, valószínűleg a polimerekkel alkotott erős kölcsönhatás miatt végső soron visszaszorul a kioldódás mértéke ezen a pH-n is.

5.2) Ibuprofén hatóanyag leadásának sósavban történő tanulmányozása során megállapítottuk, hogy a két aerogél hatóanyag-leadásában nagyon kicsi különbség figyelhető meg (5. táblázat).

5. táblázat Az aerogélekből maximalásan kioldódott ibuprofén mennyisége az impregnálthoz képest százalékban megadva.

Ibuprofén	Sósav (pH=1)	PBS (pH=7,4)
Poliamid aerogél	38 %	90 %
Poliimid aerogél	47 %	80 %

A hidrofób kölcsönhatás itt is jelentős. PBS kioldóközegben az ibuprofén oldhatósága sokkal jobb, mint a savas közegben. A poliimid aerogél és a hatóanyag is negatív töltéssel rendelkeznek, ami egyrészt elősegíti a hidratációjukat, másrészt a Coulomb taszítás nagymértékben kedvez a leadásnak, ezért pillanatszerűen kioldódik a hatóanyag. Az aerogélek szolubilizáló ágensként való felhasználásához ez az eset a legkedvezőbb. A poliamid aerogélnél a visszatartó hatás oka az aerogél pozitív felületi töltése és a deprotonált hatóanyag között kialakuló Coulomb-kölcsönhatás.

IV. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Doktori munkám során egy nagyon ígéretes anyagcsalád, az aerogélek egyik csoportjával, a szintetikus polimer alapú aerogélek előállításával és jellemzésével foglalkoztunk. Kettő képviselőjük, egy poliamid és egy poliimid aerogél részletes tanulmányozását végeztük el. Számos módszerrel vizsgáltuk, hogy víz (nedvesség) hatására milyen változások tapasztalhatók az aerogélváz szerkezetében és az eredmények alapján javaslatot tettünk a hidratációs mechanizmusra mindkettő aerogél esetében. Továbbá vizsgáltuk az aerogéleket mint gyógyszer technológiai szolubilizáló ágenseket.

Ha az aerogéleket nedves levegőben vagy vizes közegben történő felhasználásra tervezik, például orvosbiológiai vagy mérnöki alkalmazásokhoz, elengedhetetlen, hogy megértsük az aerogélváz hidratációjának mechanizmusát és az aerogél szerkezetének ebből adódó módosulását. Ezeknek a tulajdonságoknak a vizsgálata hozzájárul a további, nagy igénybevételt magában hordozó felhasználási területek feltérképezéséhez.

Az értekezés alapját képző közlemények

Nemzetközi referált tudományos folyóiratokban megjelent közlemények

1. K. Moldován; A. Forgács; G. Paul; L. Marchese; A. Len; Z. Dudás; S. Kéki; I. Fábián; J. Kalmár:
Mechanism of Hydration Induced Stiffening and Subsequent Plasticization of Polyamide Aerogel
ADVANCED MATERIALS INTERFACES 2300109 (2023)
IF (2022): 5,4 (D1)
2. L. Juhász; K. Moldován; P. Gurikov; F. Liebner; I. Fábián; J. Kalmár; Cs. Cserhádi
False Morphology of Aerogels Caused by Gold Coating for SEM Imaging
POLYMERS, 13(4), 588. (2021)
IF (2021): 4,967 (Q1)

Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó közlemények

1. P. Herman; K. Moldován; G. Paul; L. Marchese; Z. Balogh; A. Len; Z. Dudás; I. Fábián; J. Kalmár:
Selective and Reversible Surface Complexation of Aqueous Palladium(II) by Polycarboxylate (Pyromellitic Acid) Functionalized Hybrid Aerogel Sorbent
APPLIED SURFACE SCIENCE 613 Paper: 156026, 14 p. (2023)
IF (2022): 6,7 (Q1)

2. N. Lihi; Z. Balogh; R. Diószegi; A. Forgács; K. Moldován; N. V. May; P. Herman; I. Fábián; J. Kalmár:
Functionalizing Aerogels with Tetraazamacrocyclic Copper(II) Complexes: Nanoenzymes with Superoxide Dismutase Activity
APPLIED SURFACE SCIENCE 611: Part A Paper: 155622, 12 p. (2023)
IF (2022): 6,7 (Q1)
3. L. Juhász; K. Moldován; P. Herman; Z. Erdélyi; I. Fábián; J. Kalmár; Cs. Cserháti:
Synthesis and Stabilization of Support-Free Mesoporous Gold Nanoparticles
NANOMATERIALS 10: 6 Paper: 1107, 11 p. (2020)
IF (2020): 5,076 (Q1)
4. I. Lázár; A. Forgács; A. Horváth; G. Király; G. Nagy; A. Len; Z. Dudás; V. Papp; Z. Balogh; K. Moldován; L. Juhász; Cs. Csaba; Zs. Szántó; I. Fábián; J. Kalmár:
Mechanism of Hydration of Biocompatible Silica-Casein Aerogels Probed by NMR and SANS Reveal Backbone Rigidity
APPLIED SURFACE SCIENCE 531 Paper: 147232, 13 p. (2020)
IF (2020): 6,707 (D1)
5. A. Forgács; K. Moldován; P. Herman; E. Baranyai; I. Fábián; G. Lente; J. Kalmár:
Kinetic Model for Hydrolytic Nucleation and Growth of TiO₂ Nanoparticles.
JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY C 122 (33), 19161-19170 (2018)
IF (2018): 4,309 (D1)

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások és poszterek

1. O-E. Odongerel, A. Ademi, K. Moldován, J. Kalmár
Synthesis and Characterization of Flexible Polyimide Aerogels
Workshop on Aerogels Characterization and Modelling
2023. 03. 29-31., Debrecen, Magyarország
2. K. Moldován, A. Forgács, J. Kalmár
Effect of water content on the mechanical properties of high molecular weight polyamide aerogel
2nd International Conference on Aerogel for Biomedical and Enviromental Applications
2022. 06. 28. – 07. 02., Athén, Görögország
3. K. Moldován, A. Forgács, J. Kalmár
Effect of water sorption on the structures of polyimide and polyamide aerogels
Athens Conference on Advances in Chemistry
2022. 06. 28. – 07. 02., Athén, Görögország
4. L. Juhász, K. Moldován, P. Gurikov, F. Liebner, I. Fábián, J. Kalmár, C. Cserhádi
False Morphology of Aerogels Caused by Gold Coating for SEM Imaging
Athens Conference on Advances in Chemistry
2021. 03. 10-14., Athén, Görögország
5. K. Moldován, A. Forgács, A. Len, Z. Dudás, I. Fábián, J. Kalmár
Hydration Mechanism of Polyimide and Polyamide Aerogels Investigated by NMR Spectroscopy and SANS Techniques
5th International Seminar on Aerogel
2020. 09. 16-18., Hamburg, Németország

Az értekezés anyagához kapcsolódó szakdolgozatok, diplomamunkák

1. Odongerel Oyun-Erdene: **Synthesis and characterization of polyimide aerogels** (diplomamunka, 2023.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd
2. Pálócziné Győrfi Szilvia: **Gyógynövény hatóanyagok extrahálása és impregnálása aerogélekre** (diplomamunka, 2021.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd
3. Bazsó László: **Polimer alapú aerogélek mint gyógyszer-hatóanyagok hordozói** (diplomamunka, 2021.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd
4. Pércsi Dániel: **Polimer aerogélek előállítása és felhasználása gázszeparációra** (diplomamunka, 2021.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd
5. Török Andor: **Gyógyszerhatóanyagok kioldódása impregnált polimer aerogelekből** (szakdolgozat, 2021.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd
6. Pércsi Dániel: **Poliamid alapvázú aerogélek előállítása és tulajdonságai** (szakdolgozat, 2019.)
Témavezető: Dr. Kalmár József, Moldován Krisztián Eduárd



Nyilvántartási szám: DEENK/370/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Moldován Krisztián

Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10070099

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Moldován, K.**, Forgács, A., Paul, G., Marchese, L., Len, A., Dudás, Z., Kéki, S., Fábíán, I., Kalmár, J.: Mechanism of Hydration Induced Stiffening and Subsequent Plasticization of Polyamide Aerogel.
Adv Materials Inter. 10 (17), 1-15, 2023. ISSN: 2196-7350.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/admi.202300109>
IF: 5.4 (2022)
2. Juhász, L., **Moldován, K.**, Gurikov, P., Liebner, F., Fábíán, I., Kalmár, J., Cserhádi, C.: False Morphology of Aerogels Caused by Gold Coating for SEM Imaging.
Polymers. 13 (4), 1-12, 2021. EISSN: 2073-4360.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/polym13040588>
IF: 4.967

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (5)

3. Lihi, N., Balogh, Z., Diószegi, R., Forgács, A., **Moldován, K.**, May, N. V., Herman, P., Fábíán, I., Kalmár, J.: Functionalizing Aerogels with Tetraazamacrocyclic Copper(II) Complexes: Nanoenzymes with Superoxide Dismutase Activity.
Appl. Surf. Sci. 611, 1-12, 2022. ISSN: 0169-4332.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.155622>
IF: 6.7
4. Herman, P., **Moldován, K.**, Paul, G., Marchese, L., Balogh, Z., Len, A., Dudás, Z., Fábíán, I., Kalmár, J.: Selective and reversible surface complexation of aqueous palladium(II) by polycarboxylate (pyromellitic acid) functionalized hybrid aerogel sorbent.
Appl. Surf. Sci. 613, 1-14, 2022. ISSN: 0169-4332.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.156026>
IF: 6.7





5. Lázár, I., Forgács, A., Horváth, A., Király, G., Szemán-Nagy, G., Len, A., Dudás, Z., Papp, V., Balogh, Z., **Moldován, K.**, Juhász, L., Cserhádi, C., Szántó, Z., Fábán, I., Kalmár, J.: Mechanism of hydration of biocompatible silica-casein aerogels probed by NMR and SANS reveal backbone rigidity.
Appl. Surf. Sci. 531, 1-13, 2020. ISSN: 0169-4332.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.147232>
IF: 6.707
6. Juhász, L., **Moldován, K.**, Herman, P., Erdélyi, Z., Fábán, I., Kalmár, J., Cserhádi, C.: Synthesis and Stabilization of Support-Free Mesoporous Gold Nanoparticles.
Nanomaterials. 10 (6), 1-11, 2020. EISSN: 2079-4991.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nano10061107>
IF: 5.076
7. Forgács, A., **Moldován, K.**, Herman, P., Baranyai, E., Fábán, I., Lente, G., Kalmár, J.: Kinetic Model for Hydrolytic Nucleation and Growth of TiO₂ Nanoparticles.
J. Phys. Chem. C. 122 (33), 19161-19170, 2018. ISSN: 1932-7447.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b04227>
IF: 4.309

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 39,859

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 10,367

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.08.16.

