

Doktori értekezés

# Hierarchikus lágy nano- és mikrogél részecskék előállítása és vizsgálata

Írta:

Kardos Attila  
okleveles vegyész

Témavezető:

Dr. Varga Imre, Ph.D., egyetemi docens, ELTE

Hevesy György Kémia Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Dr. Császár Attila, D.Sc., egyetemi tanár, ELTE

Analitikai kémia, anyagtudomány, elektrokémia, kolloidkémia és  
környezatkémia program

Programfelelős: Dr. Kiss Éva, D.Sc., egyetemi tanár, ELTE



Természettudományi Kar  
Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Budapest, 2019

Készült az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karának Kémiai Intézetének Fizikai Kémiai Tanészékén az ELTE Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriumában (Laboratórium vezető: Dr. Kiss Éva, D.Sc. egyetemi tanár, ELTE) 2013 és 2019 között.

© Kardos Attila, Budapest, 2019.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Varga Imre egyetemi docensnek, hogy munkám során szakmailag és emberileg is támogatott. Hálás vagyok fáradtságot nem ismerő munkamoráljáért és lelkesedéséért.

Továbbá szeretném megköszönni Dr. Mészáros Róbert egyetemi tanárnak emberi és szakmai támogatását. Emellett Dr. Gilányi Tibor professor emeritusnak és Dr. Kiss Éva egyetemi tanárnak, hogy az általuk vezetett Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriumában (HNL) dolgozhattam, illetve a HNL minden jelenlegi és volt hallgatójának és dolgozójának, akivel munkám során kapcsolatba kerültem. Szeretném külön megköszönni Sebestény Krisztina laboratóriumi technikus és Róth Csaba doktori hallgató munkám során nyújtott segítségét.

Természetesen köszönet illeti Családomat és Barátaimat, hogy a doktori képzés során rám nehezedő terhet segítettek elviselni.

A disszertáció az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválósági Programjának támogatásával készült.



EMBERI ERŐFORRÁSOK  
MINISZTERIUMA

<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b>	<b>- 3 -</b>
<b>1. BEVEZETÉS</b>	<b>- 6 -</b>
<b>2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK</b>	<b>- 10 -</b>
2.1. A gélek és hidrogélek bemutatása	- 10 -
2.2. A gélduzzadás termodinamikai leírása [38]	- 13 -
2.3. Környezeti paraméterekre érzékeny vagy intelligens hidrogélek jellemzése	- 15 -
2.4. Hőmérséklet-érzékeny intelligens hidrogélek bemutatása	- 19 -
2.5. poli( <i>N</i> -izopropil-akrilamid) hőmérséklet-érzékeny intelligens mikrogélek bemutatása	- 21 -
<b>3. ELŐÁLLÍTÁSI ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK BEMUTATÁSA</b>	<b>- 34 -</b>
3.1. Felhasznált anyagok	- 34 -
3.2. pNIPAm homo- és kopolimer nano- és mikrogél részecskék előállítása	- 34 -
3.3. Monomerek abszorpciós spektrumának felvétele	- 40 -
3.4. Monomerek koncentrációjának meghatározása <i>RP-HPLC</i> technikával	- 40 -
3.5. Dinamikus fényszóródás mérés	- 42 -
3.6. Az előállított mikrogélek tisztítása	- 45 -
3.7. Az előállított mikrogél diszperzió liofilizálása	- 46 -
3.8. pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék hidrolízise	- 46 -
3.9. Kritikus micellaképződési koncentráció meghatározása konduktometriás méréssel	- 47 -
3.10. Akrilsav tartalom meghatározása konduktometriás sav-bázis titrálással	- 48 -
<b>4. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK BEMUTATÁSA ÉS ÉRTÉKELÉSE</b>	<b>- 49 -</b>
4.1. pNIPAm nanogél részecskék előállítása felületaktív anyag felhasználásával	- 50 -
4.2. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék egy lépéses előállítása	- 77 -
4.3. pNIPAm-héj-pVA sztérikusan stabilizált mikrogél részecske előállítása	- 94 -
<b>5. ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>- 103 -</b>
<b>6. SUMMARY</b>	<b>- 106 -</b>
<b>7. FÜGGELÉK</b>	<b>- 108 -</b>
7.1. Felhasznált anyagok tisztítása átkristályosítással	- 108 -

<b>7.2.</b>	<b>pNIPAm homo- és kopolimer mikrogél részecskék előállítása</b>	<b>- 109 -</b>
<b>7.3.</b>	<b>A 4.1. Fejezetben bemutatott modellszámolás részletei</b>	<b>- 113 -</b>
<b>8.</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>- 116 -</b>

# 1. Bevezetés

Az elmúlt pár évtizedben vitathatatlanul sokat változott a minket körülvevő világ. Bár nem minden változás pozitív irányú, ugyanakkor, ha körbe tekintünk számos tudományos innováció és fejlesztés vált észrevétlenül a mindennapjaink részévé, köszönhető ez az egyes tudományterületek hihetetlen méreteket öltő fejlődésének. Így például a számítógépek manapság korábban elképzelhetetlen számítási kapacitással működnek, emellett megemlíthetjük akár az úgy nevezett okostelefonok vagy az egyre hatékonyabb gyógyszerek megjelenését is, amelyek mind-mind a tudomány és a technológia fejlődésének eredményei.

Az ilyen jellegű technológiai fejlesztések elképzelhetetlenek lettek volna a tudomány számos ágának fejlődése és együttműködése nélkül. Így például a számítógépek számítási kapacitásának növekedése együtt fejlődött a bennük használt processzorok anyagának és gyártási technológiájának fejlődésével. Ez és még számos fejlesztés szorosan kapcsolódnak az anyagtudomány egy még máig is dinamikusan fejlődő ágának, a nanotechnológiának a megjelenéséhez és előre töréséhez. A nanotechnológia az anyagtudomány egy speciális interdiszciplináris területe, amely az elmúlt évtizedekben számos új, figyelemreméltó tulajdonsággal rendelkező anyag kifejlesztését tette lehetővé. A nanotechnológia kialakulásának és fejlődésének köszönhetjük többek között az öntisztuló felületek, az emlékező polimerek és az olyan speciális kerámiák megjelenését is, amelyek akár hővédő pajzsként is szolgálhatnak űrhajók külső borításán.

A nanotechnológia olyan anyagok előállításával és tulajdonságainak vizsgálatával foglalkozik, amelyek méretüket tekintve legalább egy dimenziójukban a pár száz nanométeres mérettartomány alá esnek. Az anyag méretének ilyen mértékben való csökkentése csodálatos új és tervezhető tulajdonságok megjelenését okozza. Ugyanakkor, az egyes anyagok méretének ilyen mértékben való csökkentése sokszor nehéz és körültekintést igénylő feladat. A nanométeres mérettartományt két irányból közelíthetjük meg. Egyrészt a tömbi anyag irányából, amikor valamilyen speciális technikával (őrlés, lézeres besugárzás) addig aprózzuk az anyagot amíg el nem érjük a kívánt méretet. Másrészt a molekulák irányából, amikor atomokat vagy molekulákat összekapcsolva (kémiai vagy fizikai kötések által), nagyobb molekulahalmazokat hozhatunk létre. A két technikát gyakran az angolszász irodalomból átvett nevekkkel illetik, így megkülönböztethetünk az előbbi technika esetében „top-down”, míg az utóbbi esetben „bottom-up” technikákat.

Az egyik legelterjedtebb „bottom-up” technika a polimerizáció, amelynek során molekulákat – amelyeket általában monomereknek nevezünk – kapcsolunk egymáshoz egy kémiai kötésekkel összetartott makromolekula előállításához. Az eljárás során alkalmazható monomerek változatossága lehetőséget kínál a legkülönbözőbb tulajdonságokkal rendelkező makromolekulák megalkotásához.

Az előállítható makromolekulák vagy polimerek egy speciális fajtáját alkotják a hidrogélek. A hidrogélek olyan a lágy rendszerek csoportjába tartozó, keresztkötött polimerek, amelyek nagy mennyiségű vizet képesek megkötni háromdimenziós térhálójukban, így kiváló biokompatibilitással rendelkező anyagokként tartjuk őket számon. A hidrogélek egy speciális fajtáját képezik az intelligens hidrogélek. [1]

Bár manapság egyre gyakrabban jelennek meg a mindennapjainkban is az intelligens anyagok, ugyanakkor definíciójuk meghatározása több évtizedes kutatásuk ellenére a mai napig is nehéz. Magát a szóösszetételt az 1980-as években kezdték el alkalmazni olyan anyagok gyűjtőszavaként, amelyek a környezetük egy vagy több fizikai és/vagy kémiai paraméterének megváltozására, egy adott tulajdonságuk nagymértékű, nem lineáris reverzibilis változásával reagálnak. Mindemellett az elnevezés az anyagtudomány egy olyan új, dinamikusan fejlődő ágára hívja fel a figyelmet, amely „az anyag és közvetlen környezete aktív kapcsolatát igyekszik feltárni és kiaknázni.” [2] Az intelligens rendszerek között megkülönböztethetünk a teljesség igénye nélkül mágneses vagy elektromos térre, a közeg kémhatására vagy ionerősségére, vagy akár hőmérsékletre érzékeny rendszereket is.

A hőmérséklet-érzékeny hidrogélek képesek a hőmérséklet emelésének függvényében térfogatuk nagymértékű, nem-lineáris, reverzibilis megváltoztatására. Ez a tulajdonságuk kívánatos jelöltté teszi őket többek között a gyógyszeripar számára olyan gyógyszerhordozó rendszerek kialakítása céljából, amelyek tervezhető módon adott hőmérsékleten képesek hatóanyagok leadására. Az egyik legintenzívebben kutatott hőmérséklet-érzékeny polimer a poli(*N*-izopropil-akrilamid) (pNIPAm), amely azt követően vált különösen népszerűvé, hogy 1986-ban Chibante és Pelton elkészítették az első monodiszperz méreteloszlással rendelkező mikrogél részecskéket. [3] A pNIPAm mikrogél részecskék mérete jellemzően az 50 nm – 1 µm mérettartományban van és a hőmérséklet emelésére egy kritikus érték szűk környezetében ( $\sim 32$  °C) hirtelen, nagymértékű és reverzibilis térfogatcsökkenéssel reagálnak. A pNIPAm mikrogél részecskék további hasznos tulajdonsága, hogy a Pelton és Chibante által kidolgozott eljárással egyszerűen beépíthetők további komonomerek a mikrogél részecskék térhálójába, amelyek segítségével a kívánt felhasználáshoz alakíthatók a gélek tulajdonságai. Ugyanakkor

a pNIPAm mikrogélek gyakorlati felhasználását több tényező is korlátozza. Így a részecskék előállításához használt szintézistechnika sajátosságai miatt a részecskék inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlással rendelkeznek, amely jelentős hatással van a duzzadásukra és az aktív komponensek részecskéken belüli diffúziójára.

A pNIPAm mikrogél részecskék inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlásának problémájára kínál megoldást az Acciaro és munkatársai által 2011-ben kifejlesztettek eljárás. A módszer alapja, hogy a reakcióelegy összetételének konstans értéken tartásával (meghatározott sebességű monomeradagolást megvalósítva) a növekvő polimer láncok összetétele is változatlanul tartható, így homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék állíthatók elő. Az eljárást sikeresen használták homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék előállítására. Ugyanakkor a cikk készítői megfigyelték, hogy munkájuk során az egyedi, permanensen keresztkötött részecskék kialakulása a hagyományos eljárásához képest jóval több időt vett igénybe. Emellett az ezzel a módszerrel előállított mikrogél részecskék számottevően nagyobb duzzadással rendelkeztek. A két fenti hatás miatt az előállított homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék jóval nagyobb mérettel rendelkeztek inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlású analógjaikhoz képest. [4] Azonban, számos alkalmazás esetén (pl. intelligens emulziók előállítása) [5] a részecske szerkezetén kívül a mérete is döntő szerepet játszik, ezért doktori munkám első részének célja a monomer adagolással előállított homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék méretének szabályozása volt. A mikrogél részecskék méretének befolyásolására több reakcióparaméter (szintézis időtartama, alkalmazott segédanyagok mennyisége, hőmérséklet) hatását vizsgáltam mind a hagyományos, mind pedig a monomer adagolós szintézistechnikát felhasználva.

A fentiek mellett további hátránya a Pelton és Chibante által kidolgozott eljárásnak, hogy az egyes komonomerek mennyisége és a polimer részecskén belüli eloszlása egyáltalán nem, vagy csak bonyolult eljárással befolyásolható. További problémát jelent a pNIPAm mikrogél részecskék felhasználása során, hogy az alkalmazott szintézistechnika sajátos mechanizmusa miatt nem építhető be tetszőleges mennyiségű hidrofil funkciós csoport a mikrogél térhálóba, illetve, hogy az előállított mikrogél részecskék az alkalmazások körülményei között elveszíthetik kolloid stabilitásukat, így aggregálhatnak.

A mikrogél részecskék szélesebb körű alkalmazhatóságának feltétele, hogy képesek legyünk az egyszerű 'homogén' felépítésű részecskékénél összetettebb, jól definiált (mag-héj) szerkezetű részecskék előállítására. Ugyanakkor a funkcionizált pNIPAm mikrogél részecskék



előállítását és felhasználását megnehezítő problémák mindmáig megoldatlanok maradtak. A mag-héj szerkezetű pNIPAm részecskék szintézisére elterjedten alkalmazott eljárás a kétlépéses szintézis módszer. Ebben az esetben előbb egy mag részecskét készítenek, majd ezt (hosszadalmas tisztítás után) nukleációs magként használva, egy második szintézislépést végeznek a héj kialakítása érdekében. [6] Bár az eljárással sikeresen alakítottak elő mag-héj struktúrájú mikrogéleket, a módszer erősen korlátozott a felhasznált monomerek minősége és mennyisége szempontjából. További hátránya az eljárásnak, hogy egy-egy mag-héj szerkezetű részecske szintézise akár hetekig is eltarthat a hosszadalmas tisztítási eljárások miatt. Így célul tűztem ki annak a lehetőségnek a vizsgálatát, hogy a homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású részecskék előállítására használt, a reakcióelegy összetételének szabályozásán alapuló eljárás általánosítható-e olyan mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására, amelyek esetében tetszőleg mennyiségű és minőségű komonomer építhető be a részecske héjába. A kidolgozott módszerrel olyan hidrofil héjjal rendelkező mag-héj szerkezetű részecskék előállítását szerettem volna megvalósítani, melyek a hagyományos módszerek segítségével nem állíthatók elő.

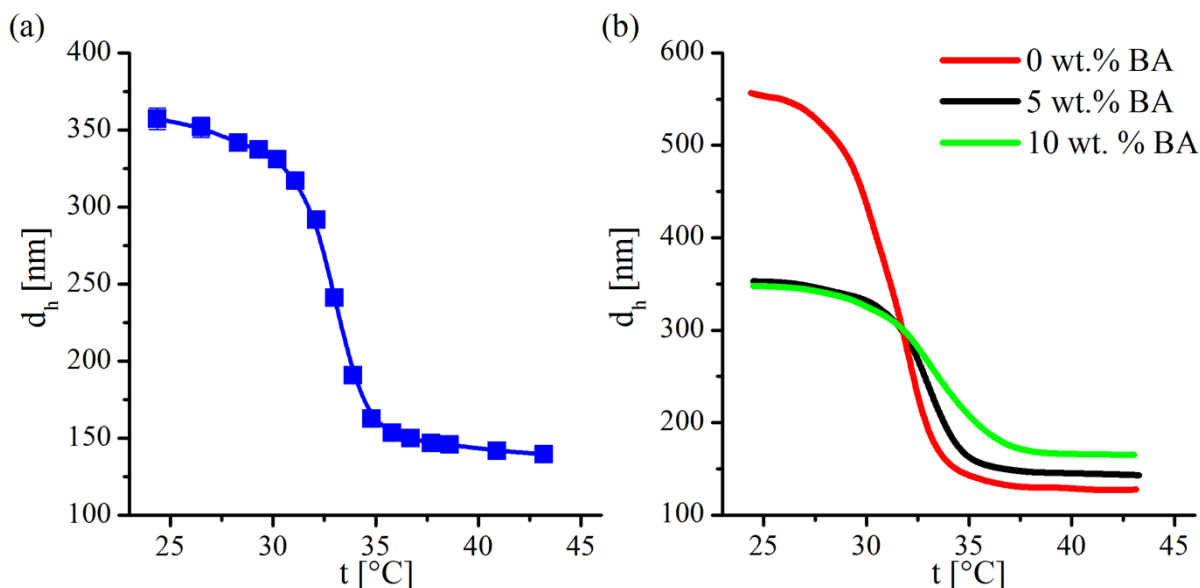
## 2. Irodalmi előzmények

### 2.1. A gélek és hidrogélek bemutatása

A makromolekuláris kolloid rendszerek kohezív csoportjába tartozó gélek Tanaka (1981) szerint az anyag egy nehezen meghatározható csoportját alkotják, ugyanis mind a szilárd, mind pedig a folyékony anyagok egyes tulajdonságaival rendelkeznek. Így a gélek háromdimenziós térhálójuknak köszönhetően rendelkeznek a szilárd rendszerek alaktartósságával és deformálhatóságával. Ugyanakkor folyadékokra jellemző tulajdonságuk, hogy a gél pórusméreténél kisebb anyagok szabadon diffundálhatnak a gél hálóláncai között, és emellett folyadékszerű egyensúlyi gőznyomás, valamint egyéb termodinamikai paraméterek jellemzik őket.

A hidrogélek a gélek egy olyan csoportját alkotják, amelyek vízbe helyezve nagymértékben duzzadnak és általában szerves, fizikai- vagy kémiai-típusú keresztkötések által összetartott hidrofil polimer láncokból állnak. [7-8] A fizikai hidrogélek keresztkötéseit koordinációs- vagy hidrogénhid-kötések, illetve hidrofób vagy ionos kölcsönhatáson alapuló kötések alkotják. Ezekben a gélstruktúrákban a kötések nem állandó jellegűek, megfelelő körülmények között megszűnnek, ami a polimertérháló szétesését és polimer oldattá alakulását idézi elő. A fizikai hidrogéleknek ezt a tulajdonságát előszeretettel használják ún. reverzibilis vagy degradábilis hidrogélek előállítására, melyeket elterjedten használnak fehérjék, sejtek vagy hatóanyagok célba juttatására. [9-11] A degradábilis fizikai hidrogélek egyik tipikus képviselője az alginát, amely egy a barnamoszatok sejtfalában nagy mennyiségben előforduló poliszacharid. Az alginát hidrogélben a polimertérhálót kétértékű kalcium-ionok tartják egyben. Mivel fizikai hidrogélről van szó a térháló egyszerűen felbontható bármilyen kalcium-ionnal kelátot képező anyag segítségével. Előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően az alginát géleket gyakran alkalmazzák fehérjék és sejtek hordozórendszereként. [12-13]

A fizikai-típusú keresztkötéseket tartalmazó hidrogélekkel szemben a kovalens kötések tartalmazó kémiai térhálók jóval stabilabb rendszereket képeznek. Kémiai keresztkötéseket tartalmazó hidrogélek előállítása jellemzően polimerizálható monomerek és keresztkötőszerek felhasználásával történik. Az egyik legismertebb kémiai hidrogél a poli(2-hidroxiethyl-metakrilát) (pHEMA), amely például 2-hidroxiethyl-metakrilát monomerből és etilén-glikol-dimetakrilát keresztkapcsolószerből épül fel.



1. ábra (a) 4,5 wt.% BA keresztkapcsolószert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadás (b) különböző mennyiségű BA keresztkapcsolószert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadása (sematikus ábra, amely a [14] hivatkozás alapján készült).

Kémiai hidrogélek monomerekből történő szintézisen kívül felépíthetők már kész polimer láncok keresztkapcsolásával is, amihez azonban a polimer láncoknak megfelelő funkcionális csoportokkal kell rendelkeznie. Így például az amino-, hidroxil- vagy hidrazid-csoportokat tartalmazó polimerek keresztköthetők glutáraldehid felhasználásával. [15-16] A kémiai hidrogélek duzzadási képességét nagyban meghatározza az előállításuk során felhasznált keresztkapcsolószert mennyisége, amint az az 1. ábra (b) paneljén is látható. Jól látszik az ábrán, hogy a keresztkapcsolószert mennyiségének növelése korlátozza a pNIPAm mikrogél részecskék kezdeti duzzadását, ugyanakkor a végső, kollapszált méretet nagyobb értékek felé tolja.

A polimertérhálók speciális csoportját alkotják az interpenetráló polimertérhálók (*Interpenetrating Polymer Networks – IPN*), amelyek legalább kettő egymást átható polimertérhálóból épülnek fel. Fontos különbség az előzőekben bemutatott kémiai gélekkel szemben, hogy az egyedi polimertérhálók között nem alakul ki kovalens kötés, ugyanakkor a két térhálót kovalens kötések felbontása nélkül mégsem lehet szétválasztani. Az *IPN* rendszereknek két alap formája létezik a szemi-*IPN* és pszeudo-*IPN* polimerek. A szemi-*IPN* hálózatok szintézise során a térhálókat felépítő különböző monomereket egyidőben reagáltatják, de azok különböző reakcióutakon haladva, egymással nem reagálva alakítják ki az egymást átható térhálókat. [17-19] Ezzel szemben a pszeudo-*IPN* térhálók esetén egy már megszintetizált polimer térhálót duzzasztanak a második térhálót felépítő monomerekkel, majd

polimerizálják ezeket a monomereket, így a reakció során kialakuló új polimer a már létező térhálót áthatva növekszik, ami az egymást átható polimertérhálók kialakulásához vezet. [20-22]

A hidrogélek csoportosítása egyéb szempontok alapján is történhet. Így megkülönböztethetünk természetes forrásból származó (pl. alginát) és szintetikus (pl. pHEMA) hidrogéleket. A térhálóban található töltött csoportok alapján semleges, egyféle töltést tartalmazó (anionos vagy kationos), többféle töltést tartalmazó (amfoter vagy ikerionos) hidrogéleket ismerünk. A gélek fizikai tulajdonságai alapján további két fontos osztályozási szempontot szoktunk figyelembe venni. Egyrészt a környezeti paraméterek (pl. hőmérséklet, pH, ionerősség) hatására nagymértékű, nem-lineáris változást mutató géleket a környezeti paraméterekre érzékeny, vagy más néven intelligens géleknek szoktuk nevezni. Az intelligens hidrogélek bemutatására a 2.3. fejezetben kerül sor. Egy másik fontos fizikai tulajdonságuk, amely alapján osztályozhatjuk a géleket a méretük: így léteznek makro- és mikrogélek. Bár a mikrogélek mérettartományának meghatározása nem túl egzakt alapokon nyugszik, mégis általában mikrogéleknek nevezzük a legalább egyik dimenziójukban 10 nm és 1  $\mu\text{m}$  közötti mérettel rendelkező géleket. Az ennél nagyobb géleket általában makrogéleknek hívjuk.

A napjainkban felhasznált hidrogélek alkalmazása jellemzően két nagy területre koncentrálódik. Egyrészt nagymértékű vízmegkötő-képességüket használják ki különböző higiéniai termékek előállítására, illetve mezőgazdasági felhasználásuk során. [23-26] Másrészt valamilyen aktív komponens (hatóanyag, sejt, fehérje) szállítórendszerként alkalmazzák őket, főleg a gyógyszeriparban. Erre a célra általában a kisebb duzzadással rendelkező hidrogélek a megfelelők, ugyanakkor természetesen minden egyes esetben a speciális célokra szabva igyekeznek kialakítani a gélek tulajdonságait. A higiéniai termékek tervezése esetén (eldobható pelenkák, tisztasági betétek) elsődleges elvárás, hogy minél nagyobb abszorpciós kapacitást érjenek el kevesebb töltet felhasználásával. [27] Ugyanakkor a termékek tervezésekor egyéb szempontokra is figyelemmel kell lenni; így például nem lehet figyelmen kívül hagyni a felhasznált anyagok toxicitását és allergén jellegét, valamint manapság egyre nagyobb figyelmet kap a környezeti terhelés csökkentése is (biodegradabilitás). [28-29] A gyógyászatban gyakran alkalmaznak hidrogéleket vérrel érintkezésbe kerülő helyeken (sebek) antitrombotikus tulajdonságaik miatt. Nagy víztartalmuknak köszönhetően a szövetre gyakorolt gyulladáskeltő hatásuk csekély, így készítenek belőlük kontaktlencsét [30-32] és egyéb implantátumokat is. [33-34] A gyógyszeriparban főleg hatóanyagok hordozórendszerként [35-37] és sejttenyésztés során alkalmazzák a hidrogéleket. Emellett egyre elterjedtebbek az orvostudományok egyéb

területein is, így például az *in vivo* diagnosztikai alkalmazásuk és kémiai, illetve biológiai szenzorként való felhasználásuk is egyre gyakoribb.

## 2.2. A gélduzzadás termodinamikai leírása [38]

A gélek egyik alapvető tulajdonsága, hogy jó oldószerbe helyezve képesek megduzzadni. A gélduzzadás termodinamikai leírása a rendszer általános egyensúlyra való törekvésén alapul. A gél duzzadásának klasszikus termodinamikai leírását Flory és Rehner adta meg az 1940-es években. [39-42] Az elmélet alapján (polielektrolit) gélek esetében a rendszer teljes szabadenergia változása ( $\Delta F_{TOT}$ ) három független tag összegeként adható meg:

$$\Delta F_{TOT} = \Delta F_{el} + \Delta F_{mix} + \Delta F_{ion}, \quad (2.2.1)$$

ahol  $\Delta F_{el}$  a gélháló elasztikus deformációját leíró szabadenergia hozzájárulás,  $\Delta F_{mix}$  az oldószer és a gélhálót alkotó polimer láncok keveredéséből származó szabadenergia hozzájárulás, valamint  $\Delta F_{ion}$  a szabad ionok gélhálóban és a tömbfázisban található mennyiségének különbségéből adódó szabadenergia hozzájárulás. A gélduzzadás jelenségét hagyományosan a teljes rendszer ozmózisnyomásának ( $\pi_{TOT}$ ) változásával szokás leírni. A teljes rendszer ozmózisnyomásának megváltozása az alábbiak szerint fejezhető ki a rendszer szabadenergiájának megváltozásával:

$$\Delta \pi_{TOT} = -V_1 \frac{\partial \Delta F_{TOT}}{\partial n_1} = \Delta \pi_{el} + \Delta \pi_{mix} + \Delta \pi_{ion}, \quad (2.2.2)$$

ahol  $\Delta \pi_{el}$  a polimertérháló elasztikus deformációjának hozzájárulása,  $\Delta \pi_{mix}$  az oldószer és a gélhálót alkotó polimer láncok keveredéséből származó hozzájárulás,  $\Delta \pi_{ion}$  a szabad ionok gélhálóban és a tömbfázisban található mennyiségének különbségéből adódó hozzájárulás a teljes rendszer ozmózisnyomásának megváltozásához, továbbá  $V_1$  az oldószer moláris térfogata és  $n_1$  az oldószer anyagmennyisége. Természetesen az egyes tagok ( $\Delta \pi_{el}$ ,  $\Delta \pi_{mix}$ ,  $\Delta \pi_{ion}$ ) függetlensége nem magától értetődő feltevés. Ez egyrészt elméleti megfontolások alapján is belátható, másrészt számos kutató megmutatta, hogy sok rendszer esetében az egyes tagok nem függetlenek egymástól és inkább ún. kereszttagok használatát javasolták. [43-45] Ugyanakkor Mann és munkatársai szimulációkat felhasználva megmutatták, hogy sómentes közegben az egyes tagok függetlensége nem sérül nagymértékben, sőt egymást kompenzálva lehetővé teszik az egyes tagok független tárgyalását az elméleti leírás során. [47]

A Florry-Rehner elmélet értelmében a gél duzzadása során bekövetkező keveredési szabadenergia változást a Florry-Huggins formula adja meg:

$$\Delta F_{mix} = N_s k_b T [\ln(1 - \varphi) + \chi\varphi], \quad (2.2.3)$$

ahol  $N_s$  az oldószer molekulák száma  $k_b$  a Boltzman-állandó,  $T$  az abszolút hőmérséklet,  $\varphi$  a gél térfogati törtje,  $\chi$  pedig a polimer-oldószer kölcsönhatási paramétere. A 2.2.2. és 2.2.3. egyenlet felhasználásával kifejezhetjük az ozmózisnyomás polimer láncok és oldószer molekulák keveredésével kapcsolatos tagját ( $\Delta\pi_{mix}$ ):

$$\Delta\pi_{mix} = -\frac{N_A k_b T}{V_1} [\varphi + \ln(1 - \varphi) + \chi\varphi^2], \quad (2.2.4)$$

ahol  $N_A$  az Avogadro-állandó.

Amennyiben feltételezzük, hogy az elasztikus erők gumirugalmas anyagok esetében a konformációs entrópia csökkenése miatt lépnek fel, úgy a gélháló elasztikus deformációját leíró szabadenergia hozzájárulás a következőképpen fejezhető ki:

$$\Delta F_{el} = -T\Delta S_{el} = -\frac{3N_c k_b T}{2} (\ln\alpha - \alpha^2 + 1), \quad (2.2.5)$$

ahol  $\Delta S_{el}$  a gélháló elasztikus deformációjából származó konformációs entrópia változása,  $N_c$  a gélhálót felépítő polimer láncok száma, illetve  $\alpha$  a duzzadásfok, amelyet a következőképpen definiálunk:

$$\alpha = \left(\frac{V}{V_0}\right)^{\frac{1}{3}} = \left(\frac{\varphi_0}{\varphi}\right)^{\frac{1}{3}}, \quad (2.2.6)$$

ahol  $V$  és  $\varphi$  a gél térfogata és térfogati törtje az adott állapotban, míg  $V_0$  és  $\varphi_0$  a gél térfogata és térfogati törtje a referencia állapotban. A 2.2.5. egyenlet felhasználásával a polimertérháló elasztikus deformációjából származó ozmotikus nyomástag ( $\Delta\pi_{el}$ ) kifejezhető:

$$\Delta\pi_{el} = n_c k_b T \left[ \frac{\varphi}{2\varphi_0} - \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^{\frac{1}{3}} \right], \quad (2.2.7)$$

ahol  $n_c$  az egységnyi térfogatra eső polimer láncok száma a referencia állapotban.

A Florry-Huggins elmélet töltött polielektrolitokra való kiterjesztése esetén elsősorban a translációs entrópia ozmózisnyomáshoz való hozzájárulását kell figyelembe venni:

$$\pi_{ion} = k_b T \sum_i (n_i^{in} - n_i^{out}), \quad (2.2.8)$$

ahol  $n_i^{in}$  és  $n_i^{out}$  az  $i$ -edik komponens gélben és a tömbfázisban mért koncentrációja. Az  $f$  ionizálható csoportot tartalmazó polielektrolit esetén, felhasználva, hogy  $n_i^{in} = f n_c (\varphi / \varphi_0)$  a 2.2.8. egyenlet a következőképpen alakul át:

$$\pi_{ion} = k_b T f n_c \frac{\varphi}{\varphi_0}, \quad (2.2.9)$$

Ugyanakkor a fenti tárgyalásmód esetén feltételeztük, hogy az elektrolitkoncentráció kicsi és hogy az egyes ionok Coulomb-taszítása elhanyagolható. Bár léteznek a fenti két hatást is figyelembe vevő tárgyalásmódok [47-51], ugyanakkor ezeket ritkán alkalmazzák az elektrosztatikus kölcsönhatások teljesen figyelmen kívül hagyó 2.2.8. egyenlettel szemben.

### 2.3. Környezeti paraméterekre érzékeny vagy intelligens hidrogélek jellemzése

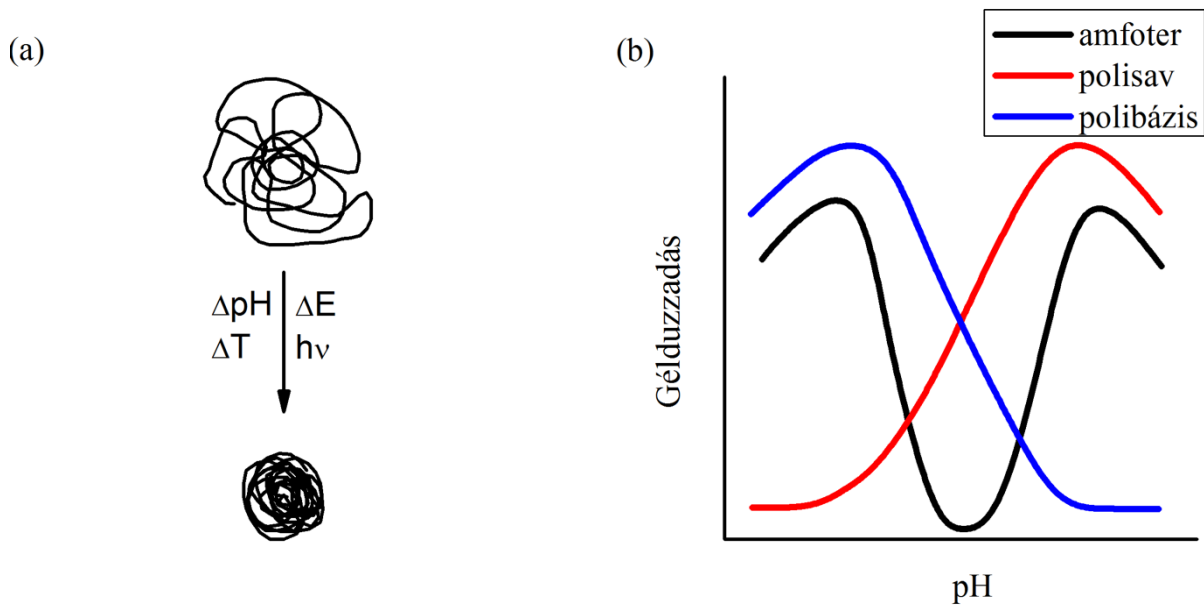
Bár a hidrogélek tulajdonságait az őket felépítő monomerek határozzák meg, ugyanakkor duzzadásuk erősen függ az őket körülvevő környezet tulajdonságaitól is. Így már a hagyományos hidrogélek esetében is függ a duzzadás mértéke többek között a hőmérséklettől, és a közeg ionerősségétől, amint az a fenti egyenletekből is látható. Ugyanakkor a hidrogéleknek létezik egy csoportja, amelyek a környezeti paraméterek változására nagymértékű, nem-lineáris (hirtelen bekövetkező) és reverzibilis duzzadásváltozással reagálnak. Ezeket a géleket nevezzük környezeti paraméterekre érzékeny vagy intelligens hidrogéleknek. Az első ilyen gélről készült leírás 1978-ban született. A tanulmányban Tanaka poli(akrilamid) gél duzzadását vizsgálta víz-aceton oldószerpárosban a hőmérséklet változásának függvényében és a gél gyors kollapszusát tapasztalta 25°C-on [52-53]. Az azóta eltelt időben a környezeti paraméterekre érzékeny gélek tanulmányozása az egyik legintenzívebben kutatott tudományterületté nőtte ki magát. Az intelligens gélek az élet számos területén bukkantak fel, így már készítették belőlük például szelepeket, szenzorokat, de építették már be őket kijelzőkbe is. Ugyanakkor az egyik legígéretesebb alkalmazásuk a hatóanyagok programozott leadásával áll kapcsolatban [54], ugyanis ebben az esetben a gélhálóban megkötött hatóanyag leadása a környezeti paraméterek függvényében (a gélkollapszus kiváltásával) idézhető elő.

A környezeti paraméterekre érzékeny géleket gyakran a gél nem-lineáris duzzadását okozó környezeti paraméter szempontjából szokás csoportosítani. Így megkülönböztetünk többek között elektromos [55-56] vagy mágneses térre [57-58], a közeg ionerősségére [59-60] vagy kémhatására [61-62], fényre [64], hőmérsékletre [65-66] és egyéb paraméterekre érzékeny géleket. Emellett természetesen léteznek ún. multi-reszponzív gélek is, amelyek esetében a

duzzadás akár több környezeti paraméter függvénye is lehet. Ilyen gélek lehetnek a polielektrolit gélek, amelyek duzzadása nem csak a közeg kémhatásának vagy ionerősségének, hanem az elektromos térerősség megváltozásának hatására is változhat. A poli(dimetil-amino-etil-metakrilát) (PDMAEMA) egy jól ismert pH- és hőmérséklet-érzékeny polimer. Alacsony pH értéken a PDMAEMA protonált amino-csoportjai révén polielektrolitként viselkedik, míg magas pH értéken a deprotonált polimer láncok ugyan hidrofílek, azonban vízdoldhatatlanná válnak egy bizonyos hőmérséklet felett. Ez a kritikus hőmérséklet jelentősen függ a polimer láncok hosszúságától, a közeg kémhatásától és a polimer koncentrációjától is. [67-68] A multireszponzív viselkedést mutató gélek legtöbb esetben különböző tulajdonságokkal rendelkező polimerek (hidrofil, hidrofób, ionos polimerek) keverékéből felépülő ko- vagy terpolimer gélek. Terpolimer géleket lehet előállítani például vinil-csoporttal rendelkező monomerek polimerizációjával, így *N*-izopropil-akrilamid, nátrium-akrilát és egyéb monomerek kombinációjával elérhető, hogy az előállított gél a hőmérséklet- és pH-érzékenysége mellett reagáljon a közeg ionerősségének vagy az elektromos térerő nagyságának megváltozására is. [69]

Természetesen elvégezhető az intelligens gélek csoportosítása egyéb szempontok alapján is. Így például megkülönböztetjük a polimertérhálóban töltéssel rendelkező csoportokat nem tartalmazó gélektől azokat, amelyek töltéseket is tartalmaznak. Az első csoportba tartozó intelligens gélek jellegzetessége, hogy képesek hidrogénhid-kötéseket kialakítani víz molekulákkal, azonban amennyiben bármilyen környezeti paraméter hatására (hőmérséklet vagy a közeg ionerősségének megváltozására) ezek az intermolekuláris hidrogénhid-kötések felszakadnak és az intramolekuláris polimer-polimer kölcsönhatások válnak kedvezőbbé, bekövetkezik a gél kollapszusa. A csoport legismertebb tagjai a poli(*N*-izopropil-akrilamid), poli(*N*-vinil-piperidin) és poli(*N*-vinil-kaprolaktám) gélek. A polimer térhálójukban töltött csoportokat tartalmazó hidrogéleket, intelligens polielektrolit géleknek nevezzük. Az intelligens polielektrolit hidrogélek a közeg ionerősségének és kémhatásának megváltozása mellett érzékenyek az őket körülvevő elektromos térerő megváltozására is. További jellemző tulajdonságuk, hogy a töltéseket nem tartozó gélekével összevetve nagymértékű duzzadásra képesek. Ugyanakkor, a duzzadás jelentősen változtatható a pH (a gél töltéssűrűsége) és az ionerősség változtatása (a duzzadást kiváltó ozmózis nyomás) által.





2. ábra (a) A környezeti paraméterek megváltozására végbemenő gélkollapszus sematikus ábrázolása, illetve (b) különböző töltött funkciós csoportokat tartalmazó pH-érzékeny intelligens gélek duzzadásának függése a közeg kémhatásától.

### 2.3.1. pH-érzékeny gélek bemutatása

A közeg kémhatásának megváltozására reverzibilis duzzadásváltozással reagáló hidrogéleket nevezük pH-érzékeny géleknek. Ezek a gélek általában savas- vagy bázisos-csoportokat tartalmaznak, amelyek ionizációs állapotát a közeg kémhatása befolyásolja a csoportok látszólagos egyensúlyi állandójának ( $pK_a$ ) környezetében. A funkciós csoportok ionizációs állapotának változása (protonált/deprotonált állapot aránya) a gél duzzadásának megváltozásához vezet, így a duzzadás mértéke befolyásolható a közeg kémhatásával, amint az a 2. ábra (b) paneljén látható. [70-73] A pH-érzékeny hidrogélek közé tartozó tipikus polisavak a poliakrilsav, polimetakrilsav, a poli(2-etil-akrilsav) [74-76], amíg a polibázisok leggyakoribb képviselői a polietilénimin, polipropilénimin, poli(L-lizin) és a poli(L-hisztidin) [77-81]. Előnyös tulajdonságaik miatt előszeretettel alkalmazzák őket a gyógyszeriparban és gyakran megjelennek pH-érzékelők anyagaként is. [82] A pH-érzékeny hidrogélek többnyire multireszponzív hidrogélek, mivel nem csak a környezet kémhatásának megváltozására, de az ionerősség és elektromos térerő megváltozására is reagálnak. Az egyik legismertebb multireszponzív pH-érzékeny hidrogél a poli(*N*-izopropil-akrilamid-ko-akrilsav) (pNIPAm-ko-AAc) kopolimer hidrogél, amely a pH-érzékenysége mellett hőmérséklet-érzékeny tulajdonsággal is rendelkezik. [83-84]

### 2.3.2. „Elektroreszponzív” gélek bemutatása

Az „elektroreszponzív” kifejezést a gélek egy olyan csoportjára használják, amelyek az őket körülvevő elektromos tér megváltozása esetén bármilyen tulajdonságukban bekövetkező reverzibilis változással reagálnak. E szerint a definíció szerint az „elektroreszponzív” polimerek sorába tartoznak az elektrokromatikus vagy elektrolumineszcens optikai tulajdonságokkal rendelkező polimerek épp úgy, mint az egyéb elektroaktív polimerek. Az elektroaktív polimer elnevezést a szakirodalom inkább az elektromos tér megváltozásának hatására végbemenő reverzibilis mechanikai tulajdonság változással reagáló polimerek esetén alkalmazza. Az elektroaktív polimerek közé sorolhatjuk a piezoelektromos, elektrostriktív és vezető polimereket vagy polielektrolitokat. [85] Az elektroaktív hidrogéleket gyakran alkalmazzák szelepek vagy mesterséges izmok kifejlesztésére.

### 2.3.3. Fényérzékeny gélek bemutatása

Az olyan intelligens hidrogéleket, amelyek tulajdonságai fény hatására reverzibilisen megváltoznak fényérzékeny géleknek nevezzük. [86-89] A fényérzékeny hidrogélek térhálójukban jellemzően azobenzén- [90-92], spironezopirán- [93-95] vagy sztilbén-csoportot [96-97] tartalmaznak. A beeső fény hatására a polimer láncban reverzibilis konformációsváltozás történik, amely felelős a gél tulajdonságainak megváltozásáért. Ez a konformáció változás eredményezheti a hidrogél mechanikai tulajdonságainak,  $pK$  értékének, oldhatóságának, optikai tulajdonságainak vagy vezetőképességének megváltozását is. A kétezres években látott napvilágot egy tanulmány, amely szerint a lézerfényrel megvilágított pNIPAm hidrogélek mérete a lézeres megvilágítás környezetében megváltozik. [98] A szerzők ezt azzal magyarázták, hogy a lézer fényrel megvilágított polimer molekulák gerjesztett állapotba kerültek és a gerjesztett molekulák, valamint a környező molekulák között átmenetileg vonzó kölcsönhatás ébredt, ami a gél méretének megváltozását okozta. Természetesen a lézer fényforrás kikapcsolásával a gél visszanyerte eredeti méretét. Fényérzékeny hidrogéleket alkalmaznak például fotomechanikai eszközök, kijelzők és szelepek készítésére, de már megjelentek a biológia területén is fotoreceptorok és egyéb biofotoaktív anyagok mesterséges analógjaiként is.

### 2.3.4. Kémiai/biológiai komponensekre érzékeny gélek

Speciális kémiai vagy biológiai komponensek jelenlétére duzzadásváltozással vagy egyéb módon reagáló hidrogéleket nevezzük kémiai/biológiai komponensekre érzékeny intelligens

hidrogéleknek. Fontos hangsúlyozni, hogy bár a pH-érzékeny hidrogélek is bizonyos kémiai komponensek jelenlétére reagálnak (kémhatást befolyásoló savak, bázisok), azokat mégsem tekintjük ebbe a csoportba tartozó anyagoknak. A kémiai/biológiai komponensekre érzékeny intelligens hidrogélek közé tartoznak többek között a glükóz-, fehérje- és DNS-érzékeny vagy enantiomerszelektív hidrogélek.

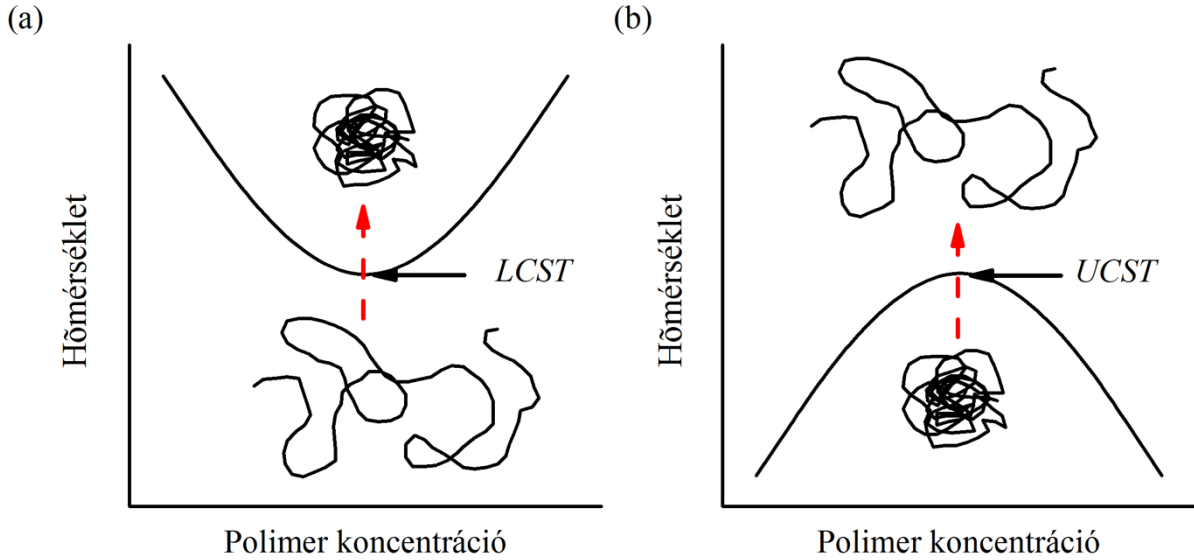
A fejlett nyugati társadalmak gyakori egészségügyi problémája az egyre magasabb arányban megjelenő diabéteszes megbetegedések száma. A diabétesz kezelésének egyik lehetséges útja a vér inzulinszintjének minél pontosabb kontrolálása. Ennek egyik módja olyan rendszerek tervezése, amelyek folyamatosan elemzik a vér glükóz tartalmát és ha kell inzulint juttatnak a véráramba. Az egyik ígéretes megoldási javaslat a mesterséges hasnyálmirigy, amely glükóz-érzékeny hidrogéleket tartalmaz, így amikor a vér glükóz szintjének változását érzékeli, akkor automatikusan inzulint bocsájt ki. [99-101] Újabban megjelentek olyan speciális biológiai komponensekre érzékeny intelligens hidrogélek is, amelyek képesek reverzibilis antigén-antitest felismerésre és az antigén-antitest párosra nézve féligáteresztő rendszerként viselkednek (*Antigen-Antibody Semi-InterPenetrating (SIPN) hydrogel*). [102-103]

#### 2.4. Hőmérséklet-érzékeny intelligens hidrogélek bemutatása

A hőmérséklet-érzékeny hidrogélek az intelligens gélek egyik legnépszerűbb típusa, amelyek a hőmérséklet emelésének hatására reverzibilis térfogatváltozással reagálnak. Az ilyen típusú gélek rendelkeznek egy kritikus hőmérsékleti értékkel, amelynek környezetében duzzadtból kollapszált állapotúvá válnak és elveszítik víztartalmuk jelentős részét. Attól függően, hogy a hőmérséklet emelésének hatására a gél térfogat csökken vagy nő, megkülönböztetünk alsó kritikus szételegyedési hőmérséklettel (*Lower Critical Solution Temperature – LCST*) és felső kritikus szételegyedési hőmérséklettel (*Upper Critical Solution Temperature – UCST*) rendelkező hidrogéleket. Az *UCST*-vel rendelkező gélek a hőmérséklet emelésének hatására kollapszált állapotból duzzadt állapotúvá válnak; az ilyen jellegű hidrogélek tipikus képviselője a poli(*N,N'*-dimetil-akrilamid). [104]

A fentiekkel szemben az *LCST*-vel rendelkező polimerek duzzadtból kollapszált állapotba mennek át a hőmérséklet emelésének hatására. Mikrogelek esetén szokás a kritikus hőmérsékletet térfogati fázisátalakulási hőmérsékletnek is nevezni (*Volume Phase Transition Temperature – VPTT*). Az irodalomban az *LCST* és *VPTT* fogalmakat elterjedten felcserélhető fogalmakként használják. Bár elméleti szempontból nem azonos fogalmak, ugyanakkor az irodalmi példát követve a disszertációban én is szinonimaként alkalmazom a két fogalmat. A

legismertebb *LCST*-vel rendelkező hőmérséklet-érzékeny polimerek közé tartoznak a poli(*N*-izopropil-akrilamid) [83], poli(*N*-akrilóil-pirolidin) [105], poli(*N*-akrilóil-piperidin) [106], a PDMAEMA [107] és a poli(oligo(etilén-glikol)-metil-éter-metakrilát) [108-110] polimerek. Az utóbbi években nagyfokú biokompatibilitásának köszönhetően egyre több tanulmány jelenik meg a poli(*N*-vinil-kaprolaktám) polimerről is. [111-113]



3. ábra (a) Egy alsó kritikus szételegyedési hőmérséklettel (*LCST*) rendelkező polimer tipikus fázisdiagramja, illetve (b) egy felső kritikus szételegyedési hőmérséklettel (*UCST*) rendelkező polimer tipikus fázisdiagramja.

A hőmérséklet-érzékeny hidrogélek duzzadásának termodinamikai leírása a  $\chi$  polimer-oldószer kölcsönhatási paraméter hőmérsékletfüggésének figyelembevételével lehetséges. Ennek leírására általánosan elfogadott a  $\chi$  paraméter sorfejtett alakban való felírása [114-115]:

$$\chi(T, \varphi) = \chi_1 + \chi_2\varphi + \chi_3\varphi^2 \dots, \quad (2.4.1)$$

ahol az egyes  $\chi_i$  tagok a  $T$  hőmérséklet függvényei. A legtöbb esetben csupán a sorfejtés első tagját vesszük figyelembe, feltételezve, hogy:

$$\Delta F_{PS} = \Delta H - T\Delta S, \quad (2.4.2)$$

ahol  $\Delta F_{PS}$  a polimer-polimer és oldószer-oldószer párosok közötti szabadenergia különbség,  $\Delta H$  a folyamat során bekövetkező entalpiaváltozás és  $\Delta S$  a folyamatot kísérő entrópiaváltozás. 2.4.1. és 2.4.2. egyenletek felhasználásával adódik, hogy:

$$\chi \approx \chi_1 = \frac{\Delta H - T\Delta S}{2k_B T}. \quad (2.4.3)$$

A 2.4.3. egyenletből következik, hogy negatív  $\Delta H$  esetén,  $\chi$  növekszik a hőmérséklettel, ami a gél hőmérséklet-indukált kollapszusát okozza. Ezzel szemben amennyiben  $\Delta H$  pozitív,  $\chi$  csökken a hőmérséklettel. Ennek a következménye pedig, hogy alacsony hőmérsékleteken a gél kollapszált állapotban van, amíg a hőmérséklet emelésére megduzzad.

A gélduzzadás kinetikája fontos tényező a lehetséges felhasználások szempontjából. A gélduzzadás kinetikáját Tanaka és Fillmore tanulmányozták, és a következő egyenletet állították fel annak leírására [116]:

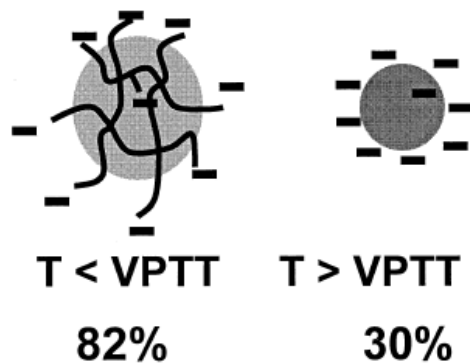
$$\tau = \frac{R^2}{D}, \quad (2.4.4)$$

ahol  $\tau$  a gél duzzadásához/kollapszusához szükséges idő,  $R$  a gél mérete,  $D$  az oldószer diffúziós állandója a polimertérhálóban. Mivel egy tipikus polimer esetében az oldószer diffúziós állandója  $10^{-7}$ - $10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/másodperc nagyságú, a gél duzzadási egyensúlyának kialakulásához szükséges időt a gél mérete határozza meg elsősorban, amely a gél méretétől függően így akár napokig, hetekig is eltarthat.

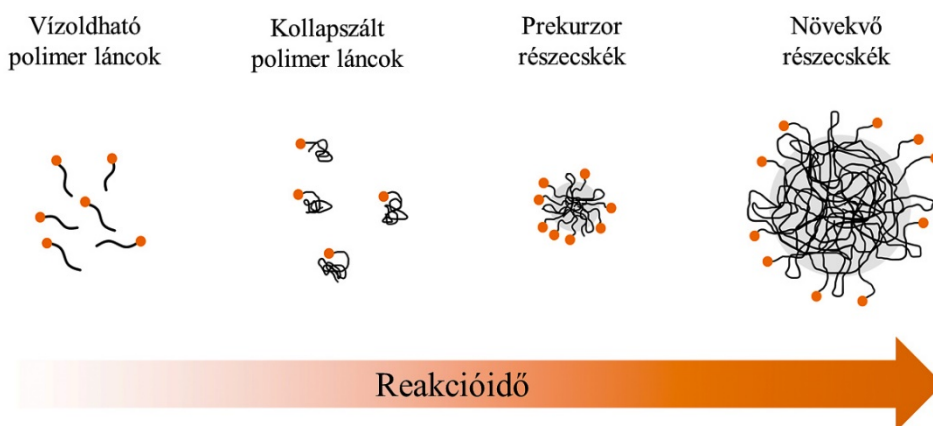
## 2.5. poli(*N*-izopropil-akrilamid) hőmérséklet-érzékeny intelligens mikrogélek bemutatása

A pNIPAm az egyik legintenzívebben kutatott hőmérséklet-érzékeny polimer. A polimer népszerűségének titka vízoldhatóságában, a testhőmérséklethez közeli *LCST* ( $\sim 32^\circ\text{C}$ ) értékében és abban a tulajdonságában rejlik, hogy könnyű vinil-csoportot tartalmazó komonomereket beépíteni a polimer láncba az előállításuk során. Az első *N,N'*-metilén-bisz-akrilamid keresztkötőszerből és *N*-izopropil-akrilamid monomerből előállított mikrogélt Chibante és Pelton készítették 1986-ben. [3] Az azóta eltelt időben az intenzív kutatásoknak köszönhetően sikerült számos különböző pNIPAm komonomer mikrogélt előállítani.

A komonomerek mennyiségének változtatásával az adott felhasználás által megkívánt *LCST* érték szabályozható, illetve tetszőleges minőségű funkciós csoport helyezhető el a polimertérhálóban. Számos különböző funkciós csoportot tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskét állítottak már elő az irodalomban. A legfontosabb anionos komonomerek közé tartoznak az akrilsav [84], metakrilsav [117], maleinsav [118] és egyéb hosszabb szénláncú karbonsavak [119-121]. Kationos monomerek között fontos szerepet töltenek be a különböző amin-tartalmú komonomerek. [122] Természetesen lehetséges hidrofób komonomerek, például a vinil-acetát, beépítése is a polimertérhálóba, amely az *LCST* értékét alacsonyabb hőmérsékletek felé tolják. [123]



4. ábra Intelligens kolloid részecske kollapszusát szemléltető vázlatos ábra. Az ábrán egy hőmérséklet-érzékeny pNIPAm mikrogél részecske kollapszusa látható. Az ábrán feltüntetett százalékos értékek a részecske kollapszus előtti és utáni víztartalmát jelöli.



5. ábra pNIPAm mikrogél részecskék előállításának mechanizmusa precipitációs polimerizáció alkalmazása esetén. Az ábrán a fekete láncok a pNIPAm polimerek jelölik, amíg a narancssárga pöttyök az iniciátor molekulákból képződő aktív gyökök jelölésére szolgálnak. A reakció mechanizmusának részleteiért lásd a fő szöveget.

pNIPAm mikrogél részecskék népszerűségének másik oka, hogy a kollapszus után is stabil kolloid rendszereket képeznek. A gél kollapszusa előtt a mikrogélt felépítő polimer láncok hidrophil jellegűek. A mikrogél felszínén helyet foglaló hidrophil láncok felelősek a kolloid részecske szterikus stabilitásáért. A stabilitáshoz azonban hozzájárulnak a részecskék felszínén elhelyezkedő, iniciátor molekulákból vagy egyéb adalék anyagokból származó töltések is. Ugyanakkor az *LCST*-nél nagyobb hőmérsékleten a polimer láncok hidrophóbbá válnak, így a kollapszált részecskék stabilitását csak a felszínükön található töltéseknek köszönhetik.

### 2.5.1. pNIPAm mikrogél részecskék előállítás

A pNIPAm mikrogél részecskék előállítására számos eljárást dolgoztak ki az irodalomban: emulziós, mikroemulziós vagy anionos polimerizáció. A légnépszerűbb módszer azonban az emulziós polimerizációk közé tartozó ún. precipitációs polimerizáció. Az eljárást először Chibante és Pelton alkalmazta hőmérséklet-érzékeny pNIPAm mikrogélek előállítására. [3] A módszer gyorsan népszerűvé vált köszönhetően annak, hogy segítségével monodiszperz méreteloszlású mikrogél részecskék állíthatók elő. A szintézis az inert gáz atmoszférában lejátszódó gyökös mechanizmusú polimerizációs technikák közé tartozik. A reakció során minden felhasznált monomer (*N*-izopropil-akrilamid, *N,N'*-metilén-bisz-akrilamid) a vizes reakcióelegyben van feloldva, amelyet a képződő polimer *LCST* értéke fölötti hőmérsékleten tartanak. Gyökös iniciátorként a legelterjedtebben ammónium- vagy kálium-perszulfát oldatot használnak, amelynek bomlási hőmérséklete a 70 °C felett elég gyors a reakció pillanatszerű elindításához, így jellemzően ezen a hőmérsékleten végzik a reakciót.

A precipitációs polimerizációval előállított mikrogélek homogén nukleációval képződnek a szintézis során. Iniciálás után a hőbomlással képződött szabad gyökök reakcióba lépnek a monomerek vinil-csoportjaival és így kezdetét veszi a polimerizáció. A képződő polimer láncok egy kritikus hosszánál vízzel nem oldhatatlanná válnak és kollapszálnak. A kollapszált primer láncok azonban sem szterikus, sem elektrosztatikus stabilitással nem rendelkeznek ezért ezek aggregációja játszódik le a szintézis elegyben. Ez az aggregációs folyamat addig tart, amíg a keletkező aggregátumok, az ún. prekursor részecskék, elég nagy felületi töltéssűrűsége nem tesznek szert a primer láncok által hordozott, iniciátor molekulákból származó töltéseknek köszönhetően. Mivel minden primer lánc azonos lánchossz esetén kollapszál és egyetlen töltést hordoz a prekursor részecskék stabilizációja egy jól definiált méretnél (aggregációs számnál) következik be, ami közel monodiszperz prekursor részecskék elektrosztatikusan stabilizált kolloid diszperzióját eredményezi. Ezt követően a hagyományos elmélet szerint a polimerizációs folyamat a monomerek elfogyásáig folytatódik a kialakult prekursor részecskék felszínén. [124-125] Ugyanakkor, Virtanen és munkatársai nemrégiben előálltak egy új megközelítéssel, amelyben kísérleti eredményeik alapján azt feltételezik, hogy a polimerizációs reakció nagyrészt a tömbfázisban zajlik és a reakció során képződő kollapszált oligomer láncok rácsapódnak a prekursor részecskék felszínére. [126-128]

A bemutatott precipitációs polimerizációs eljárás egyik előnye, hogy a reakció mechanizmusának ismeretében egyszerűen befolyásolható a keletkező mikrogél részecskék végső mérete a prekursor részecskék stabilitásának befolyásolásával. Nagyméretű részecskék

( $D > 1\mu\text{m}$ ) előállítása egyszerűen elérhető, ha az iniciátor molekulák által biztosított elektrosztatikus taszítást árnyékoljuk, így az aggregációs folyamat tovább tart és nagyobb prekursor részecskék keletkeznek. Az elektrosztatikus taszítás árnyékolására három módszer ismert: egyrészt inert elektrolit [129], másrészt kis mennyiségű kationos komonomer (anionos iniciátor esetében) [130], végezetül kis mennyiségű láncátadást segítő reagens adagolása is elősegíti a további aggregációt. [128] Az inert elektrolit adagolásának a hátránya, hogy a részecskék kontrollálatlan aggregációjához vezethet, amelynek eredménye polidiszperz méreteloszlású mikrogél részecskék keletkezése lehet.

pNIPAm mikrogél részecskék ( $D < 1\mu\text{m}$ ) előállításához további segédanyagok alkalmazása szükséges, amelyek a prekursor részecskék felszínén adszorbeálódva növelik a felületi töltéssűrűséget. Ilyen molekulák lehetnek a felületaktív anyagok, hiszen amíg apoláris részükkel elősegítik a felületen történő megkötődést, addig poláris csoportjukkal hozzájárulnak a részecske stabilizálásához. Mivel a reakció iniciálására elterjedten alkalmaznak anionos perszulfát-tartalmú vegyületeket, a pNIPAm mikrogél részecskék méretének befolyásolására a legelterjedtebben alkalmazott anyagok a nátrium-dodecil-szulfát (NaDS vagy SDS), illetve nátrium-dodecil-benzil-szulfonát (NaDBS vagy SDBS). Elsőként McPhee és munkatársai mutatták meg, hogy növekvő mennyiségű NaDS a mikrogél részecskék méretének csökkenéséhez vezet. [14] Munkájukban azt találták, hogy a rendszerhez adagolt NaDS-nek hozzávetőleg  $2,0 \text{ mmol/dm}^3$  koncentrációig van hatása a részecske méretére, amely érték felett a méret konstanssá válik. Így számos tanulmányban ezt a koncentrációt tekintették az alkalmazható NaDS mennyiségének a felső határának. Ugyanakkor később Wu és munkatársai arra jutottak, hogy a felületaktív anyag mennyiségének további növelése a mikrogél részecskék méretének további csökkenését okozza. [131] Eredményeik alapján arra jutottak, hogy a mikrogél részecskék méretének NaDS koncentrációtól való függése a következő összefüggést követi:

$$\log_{10}D \propto -0,71\log_{10}c_{NaDS}, \quad (2.5.1.1)$$

ahol  $D$  az előállított mikrogél részecskék végső átmérője,  $c_{NaDS}$  pedig az alkalmazott NaDS koncentrációja volt. Később Arleth és munkatársai  $5,3 \text{ mmol/dm}^3$  koncentráció értékig növelték a NaDS felületaktív anyag mennyiségét a szintéziseleegyben és azt találták, hogy a részecske szobahőmérsékleten mért duzzadt méretét  $100 \text{ nm}$ -es átmérőig tudták csökkenteni. [132] Ezt követően Andersson és munkatársai a részecske méretének és keresztmetszetsűrűség-eloszlásának kapcsolatát vizsgálták. Vizsgálataik során  $6,7 \text{ mmol/dm}^3$  koncentrációban



adagoltak NaDS-t a reakcióelegyhez, amelynek következtében a duzzadt részecske mérete 70 nm-es átmérőig csökkent. [133] Tanulmányukban az alkalmazható NaDS koncentráció felső határának a felületaktív anyag 25°C-os hőmérsékleten mérhető kritikus micellaképződési koncentrációját (*critical micelle concentration – cmc*) tekintették. Hellweg és munkatársai ionos felületaktív anyagok (NaDS; NaDeS) hatását vizsgálták akril-amid alapú mikrogélek végső méretére, és McPhee és munkatársainak megállapításával megegyezően 2,0 mmol/dm<sup>3</sup> NaDS koncentrációig tapasztalták a részecskék méretének csökkenését. [134]

A precipitációs polimerizáció további előnyei közé tartozik, hogy a szintéziselegyhez adagolt komonomerek egyszerűen beépülnek a keletkező mikrogél részecskék térhálójába. Így elő lehet állítani ionos-csoportokat tartalmazó pH- és hőmérséklet-érzékeny multireszponzív mikrogél részecskéket. Ugyanakkor a szintézis során beépíthető komonomerek mennyiségére és minőségére vonatkozóan is vannak korlátok. Az eljárás során olyan monomerek alkalmazhatók, amelyek a reakció hőmérsékletén stabilak (60-80 °C) és funkciós csoportjuk nem lép reakcióba a részecskék növekedéséért felelős gyökökkel. Így a legtöbb esetben biológiai és biotechnológiai szempontból hasznos makromonomerek nem használhatóak, hiszen azok a szintézis hőmérsékletén általában nem stabilak. Az alkalmazott hidrophil komonomerek mennyiségét az korlátozza, hogy a képződő kopolimer láncok vízdoldhatóságának növekedését eredményezik, amely végső soron a primer lánc oldhatóvá válásához, következésképpen a prekursor részecskék képződésének elmaradásához vezet. Így például, ha akrilsav komonomerrel állítunk elő poli(*N*-izopropil-akrilamid-ko-akrilsav) (pNIPAm-ko-AAc) kopolimer mikrogél részecskéket, és az akrilsav komonomer mennyiségét 20 mol% fölé növeljük a szintéziselegyben, a képződő polimer láncok vízdoldhatóvá válnak, és nem keletkezik mikrogél részecske. [135]

A fenti problémák áthidalására dolgozták ki az inverz mikroemulziós polimerizációs technikát. Az eljárás során monomereket és felületaktív anyagot tartalmazó vizes oldatot adagolnak olajos fázishoz, amelyből kevertetéssel mikroemulziót állítanak elő. A polimerizációs reakció elindításához olajos vagy vizesfázisú iniciátort alkalmaznak. Az eljárást széles körben alkalmazták nagy hidrophil komonomer-tartalmú hidrogél részecskék szintézisére. Neyret és Vincent a mikroemulziós technikát alkalmazva állított elő ikerionos komonomert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskéket. [136] McAllister és munkatársai a módszerrel nagy mennyiségű kationos komonomert tartalmazó hidrogéleket állítottak elő, amelyeket később DNS molekulák megkötésére és célba juttatására használt. [137]

A pNIPAm hőmérséklet-érzékeny homo- és kopolimer mikrogéleket nagy érdeklődés övezi, számos potenciális alkalmazási lehetőségük miatt. Ugyanakkor az előállított pNIPAm homo- és kopolimer mikrogél részecskék duzzadását, illetve az egyes anyagok részecskén belüli kötődését és diffúzióját jelentősen befolyásolja a monomerek mikrogélen belüli radiális eloszlása. Így számos kutató foglalkozott a pNIPAm mikrogél részecskék belső szerkezetének vizsgálatával és a beépített komonomerek radiális irányú eloszlásával a részecskén belül. Az egyik legfontosabb monomer, amelynek eloszlása nagy hatással van a részecske tulajdonságaira, az *N,N'*-metilén-bisz-akrilamid keresztkapcsolószer. Az egyes monomerek koncentrációváltozásának kinetikai vizsgálata alapján a keresztkapcsolószer jóval gyorsabban reagál, mint az *N*-izopropil-akrilamid alapmonomer. Ez alapján már a pNIPAm mikrogél részecskék felfedezésének korai időszakában valószínűnek tűnt, hogy a részecske felépítése, azaz keresztkötéssűrűség-eloszlása nem homogén. A kinetikai vizsgálatok alapján valószínűsíthető volt, hogy a részecske egy sűrűbben keresztkapcsolt belső maggal és egy lazább külső héjjal rendelkezik. [131] A feltételezés tisztázására Varga és munkatársai statikus és dinamikus fényszóródási kísérleteket végeztek különböző mennyiségű keresztkapcsolószert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskéken. [138] Vizsgálataik során azt találták, hogy a keresztkapcsolószer részecskén belüli inhomogén eloszlása erősen függ annak szintézis során alkalmazott mennyiségétől. Így nagy keresztkapcsolószer-tartalmú duzzadt mikrogélek esetében a részecske kompakt felépítést mutatott, amelyben a szegmenssűrűség-eloszlás Gauss-eloszlást követ. Ugyanakkor az egyre kisebb keresztkapcsolószer-tartalmú mikrogél részecskék esetén mag-héj szerkezetű részecskék keletkezését észlelték, amelyek esetén egy keresztkötött magon gyakorlatilag keresztkötést nem tartalmazó polimer héj alakul ki. Crowther és munkatársai kisszögű neutronszerzés méréseket alkalmazva vizsgálták pNIPAm mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő szerkezetét. [139] Kutatásaik alapján arra jutottak, hogy a kollapszált mikrogél részecskék kompakt felépítést mutatnak, ugyanakkor az *LCST* érték alatt a polimer láncok egy jelentős része oldatszerű mikro környezetben foglalt helyet. Kratz és munkatársai dinamikus fényszóródás mérések és kisszögű neutronszerzés mérések kombinációját felhasználva vizsgálták különböző típusú keresztkapcsolószerek gélkollapszusra és szerkezetre gyakorolt hatását. [140-141] Eredményeik ugyancsak a mikrogél részecskék inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlására engedtek következtetni. Később, Fernandez-Barbero [142], Saunders [143], Stieger [144] és munkatársaik eredményei is megerősítették, hogy a duzzadt pNIPAm mikrogél részecskék felépítése leginkább egy mag-héj szerkezetű modellel írható le, ahol a kompakt magot egy laza, külső héj veszi körül. Stieger és munkatársai

a laza héj leírására egy a részecske felszíne felé egyre kisebb szegmenssűrűségű modellt javasoltak.

Hoare és munkatársai kísérleti és elméleti eszközöket felhasználva megalkottak egy kinetikai modellt, amelynek segítségével megjósolható az egyes monomerek mikrogél részecskében való eloszlása. [145] A megalkotott modell azzal a feltételezéssel élt, hogy a homogén nukleációt követően a részecskék belülről kifelé növekednek tovább. A kidolgozott módszer hatékonyságát kísérleti bizonyítékokkal támasztották alá. A kísérlet során transzmissziós elektronmikroszkóp felhasználásával, előzetesen uranil-acetát festékkel kezelt karboxil-csoportokat tartalmazó mikrogél részecskék esetében meghatározták a funkciós csoportok radiális irányú eloszlását a mikrogél részecskékben. Az elméleti modell által jósolt és a kísérleti eredmények jó egyezést mutattak. Az eredmények megnyugtatóan bizonyították, hogy a részecske növekedése során a homogén nukleációt követően a részecske valóban sugárirányban bentről kifelé haladva növekszik tovább. Továbbá azt is megmutatták, hogy két azonos átlagos összetételű mikrogél részecske duzzadása között, amelyek csak a funkciós csoportok részecskén belüli eloszlásában térnek el egymástól, akár ötszörös különbség is lehet.

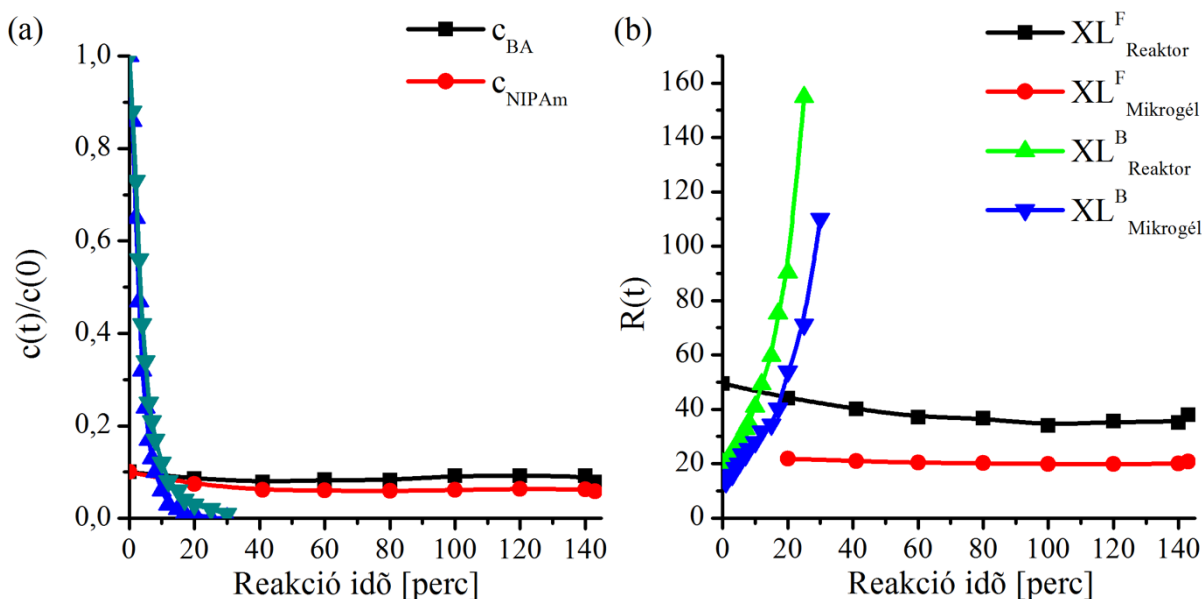
A fenti eredmények motiválták egy olyan új szintézismódszernek a kidolgozását, amellyel lehetséges homogén belső szerkezetű mikrogél részecskék előállítása. Acciaro és munkatársai kidolgoztak egy új, monomer adagoláson alapuló eljárást, amelynek felhasználásával sikeresen állítottak elő homogén kereszt-kötéssűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskéket. [4] A kidolgozott eljárás a klasszikus precipitációs polimerizációs technikán alapult, így megőrizte annak előnyeit. Munkájuk során az alábbi egyenlet értelmében definiálták a keletkező részecskék kereszt-kötéssűrűség-eloszlását az adott időpillanatban ( $R_{mikrogél}$ ):

$$R_{mikrogél}(t) = \frac{c_{NIPAm}(t+\Delta t) - c_{NIPAm}(t)}{c_{BA}(t+\Delta t) - c_{BA}(t)}, \quad (2.5.1.2)$$

ahol  $c_{NIPAm}(t)$  és  $c_{NIPAm}(t + \Delta t)$  a NIPAm monomer koncentrációja  $t$ , illetve  $t + \Delta t$  időpillanatban, illetve  $c_{BA}(t)$  és  $c_{BA}(t + \Delta t)$  a BA kereszt-kapcsolószer monomer koncentrációja  $t$ , illetve  $t + \Delta t$  időpillanatban. Könnyen belátható, hogyha a polimerizációs reakció sebességmeghatározó lépése a monomerek transzportja az aktív centrumokhoz, akkor az  $R_{mikrogél}$  értéket a monomereknek a szintéziselegyenben fennálló aránya határozza meg:

$$R_{mikrogél}(t) = \frac{dn_{NIPAm}(t)}{dn_{BA}(t)} = \frac{k_{NIPAm}}{k_{BA}} \frac{c_{NIPAm}(t)}{c_{BA}(t)} = \frac{k_{NIPAm}}{k_{BA}} R_{reaktor}(t), \quad (2.5.1.3)$$

ahol  $n_{NIPAm}(t)$  és  $n_{BA}(t)$  a monomerek anyagmennyisége az adott időpillanatban, illetve  $k_{NIPAm}$  és  $k_{BA}$  az egyes monomerek reakciósebességi állandója, továbbá  $R_{reaktor}(t)$  az egyes monomerek reaktorban mérhető aránya az adott időpillanatban. A 2.5.1.3. egyenlet alapján kijelenthető, hogy a részecskébe beépülő monomerek és a reaktorban levő monomerek aránya között egyszerű lineáris kapcsolat áll fenn. Az egyenlet alapján az is belátható, hogy a részecskében kialakuló inhomogén keresztmetszűréség-eloszlás az egyes monomerek különböző reakciósebessége miatt alakul ki, amelyet viszont egyértelműen meghatároz a reaktorban levő monomerek koncentrációja. Így homogén keresztmetszűréség-eloszlású mikrogél részecskék előállításához a monomerek reaktorban levő koncentrációjának kontrollálásán keresztül vezet az út. A koncentrációk konstans értéken tartásához ismerni kell a monomerek reakciósebességét, illetve azt, hogy az egyes reaktorbeli monomer arányokhoz milyen mikrogélben kialakuló keresztmetszűréség tartozik. Ezek ismeretében Acciario és munkatársai meghatározták, hogy milyen sebességgel kell a monomereket a reakcióelegyhez adagolni, az elreagált monomerek pótlására, így konstans értéken tartva a monomerek szintéziselegyenben levő koncentrációját.



6. ábra (a) Homogén keresztmetszűréség-eloszlású pNIPAm részecskék szintézise során a monomerek koncentrációjának (b) és a mikrogél részecskék keresztmetszűréség-eloszlásának alakulása az idő függvényében

Amint az a 6. ábrán is látható az eljárást sikeresen használták homogén keresztmetszűréség-eloszlású mikrogél részecskék előállítására. Ugyanakkor a cikk készítői megfigyelték munkájuk során, hogy az egyedi, kémiailag keresztmetszűréség mikrogél részecskék kialakulása a hagyományos eljárásához képest jóval több időt vett igénybe. Továbbá azt is megállapították,

hogyan az ezzel a módszerrel előállított mikrogél részecskék jóval nagyobb duzzadással és mérettel rendelkeztek, mint az inhomogén keresztötéssűrűség-eloszlású analógjaik.

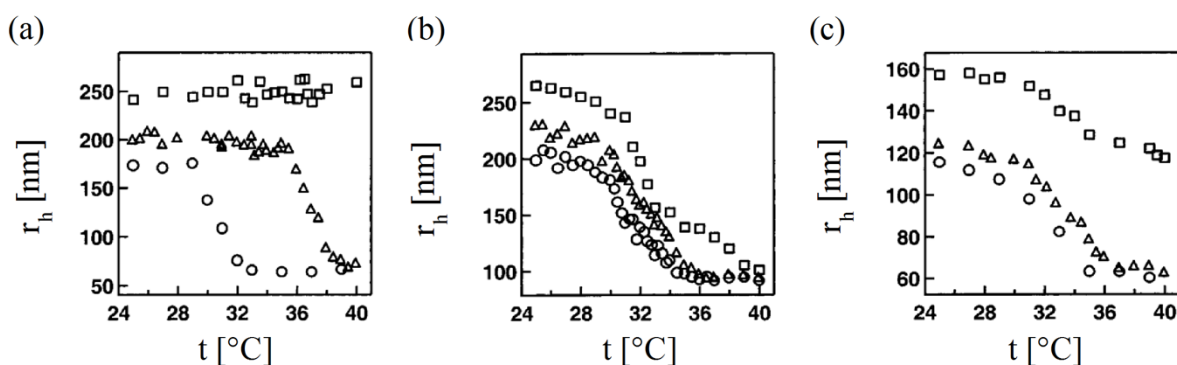
#### 2.5.2. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállítása

Sok mikrogél esetén a komonomerek radiális eloszlása inhomogén a különböző reakciókészségüknek köszönhetően. [146] Így például a pNIPAm mikrogél részecskék előállításához használt keresztötésszer (BA) gyorsabban épül be a mikrogél térhálóba, amelynek eredménye egy sűrűn keresztötött mag és egy laza külső héj kialakulása. Ugyancsak ismeretes, hogy a metakrilsav (MeAAc) komonomer reakciókészsége meghaladja a NIPAm monomerét, aminek az eredményeként inhomogén funkciós csoport eloszlású pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecskék keletkeznek. [147-149] Ebben az esetben a részecskék külső héján lejátszódó polimerizáció miatt az inhomogén funkciós csoport eloszlás a funkciós csoport radiális irányú eloszlását jelenti.

Szabályozott mag-héj szerkezetű részecskékről akkor beszélhetünk, ha a mikrogél részecskék magján különböző összetételű rétegeket alakítunk ki. A mag-héj szerkezet előnye, hogy az elkülönülő rétegekben az egyes polimerek egyedi tulajdonságai megmaradnak így alapvetően befolyásolhatják a magként szolgáló részecske tulajdonságait. Így például elérhető, az eredeti mag mikrogél részecske kolloid stabilitásának, fázistulajdonságainak vagy kémiai tulajdonságainak megváltoztatása is, úgy, hogy a mag részecske előnyös tulajdonságai megmaradnak. Mag-héj szerkezetű hidrogélek előállítása új technikák kidolgozását tette szükségessé, amelyek során számos paraméter (pl. méret, keresztötéssűrűség-eloszlás, a funkciós csoportok eloszlása) kontrollálása szükséges a komplexebb struktúrák kialakításához. A mag-héj szerkezetű intelligens hidrogélek jelentős érdeklődést váltottak ki az elmúlt évtizedben potenciális biotechnológiai, gyógyszeripar és egyéb felhasználási lehetőségeiknek köszönhetően.

A mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket két csoportba szokás osztani. Az első csoport esetében a mag valamilyen szerves vagy szervetlen nem hidrogél anyagból épül fel (polisztirol (pSt), arany, szilikagél), ezzel szemben a héjat vízben duzzadó hidrogélből alakítják ki. Dingenouts és munkatársai precipitációs polimerizációs technikát alkalmazva kis mennyiségű NIPAm komonomert tartalmazó polisztirol részecskét állítottak elő, majd egy második lépés során a pSt-ko-NIPAm mag felületén pNIPAm héjat szintetizáltak. [150] Bazin és munkatársai egy módosított eljárást felhasználva egy lépésben állítottak elő pSt-ko-NIPAm-héj-pNIPAm részecskéket. A módszer során előbb a pSt-ko-NIPAm mag került megsintetizálásra, majd két

óra után NIPAm monomereket adagoltak a reakcióelegybe, amellyel egy lépésben egyszerűen alakítottak ki nem hidrogél magon, hőmérséklet-érzékeny hidrogél héjat. [151] Zha és munkatársai szilikagél részecskéket használtak magként, majd a szilikagél részecske felületére vinil-csoportokat kapcsoltak. Később ezeket a vinil-csoportokat felhasználva alakítottak ki pNIPAm héjat a szilikagél részecskék felületén. Végül a szilikagél mag feloldásával üreges pNIPAm részecskét kaptak. [152] Pinheiro és munkatársai üveges poli(metil-metakrilát) (pMeMA) magon alakított ki kétlépéses szintézis során pNIPAm-ko-AAc, illetve pNIPAm-ko-MeAAc multireszpozív hidrogél héjat. [153] Richtering és munkatársai szilikagél részecske felületén alakítottak ki több lépésben intelligens polimerekből felépülő dupla héjat. A Stöber-szintézissel [154] előállított szilikagél részecske felületén először egy pNIPAm héjat, majd ezt követően egy poli(*N*-izopropil-metakrilamid) (pNIPMAm) héjat alakítottak ki. A mag-héj-héj szerkezetű részecske szilikagél magját ezek után eltávolították, így eredményül egy dupla héjat tartalmazó üreges részecskét kaptak. A két felhasznált intelligens polimer *LCST* értéke nagyon eltérő volt (32 °C – 42 °C), ezt felhasználva komponensek szabályozott felvételét és célba juttatását lehet elérni, amelyet a szerzők számítógépes szimulációkat felhasználva igazoltak. [155]

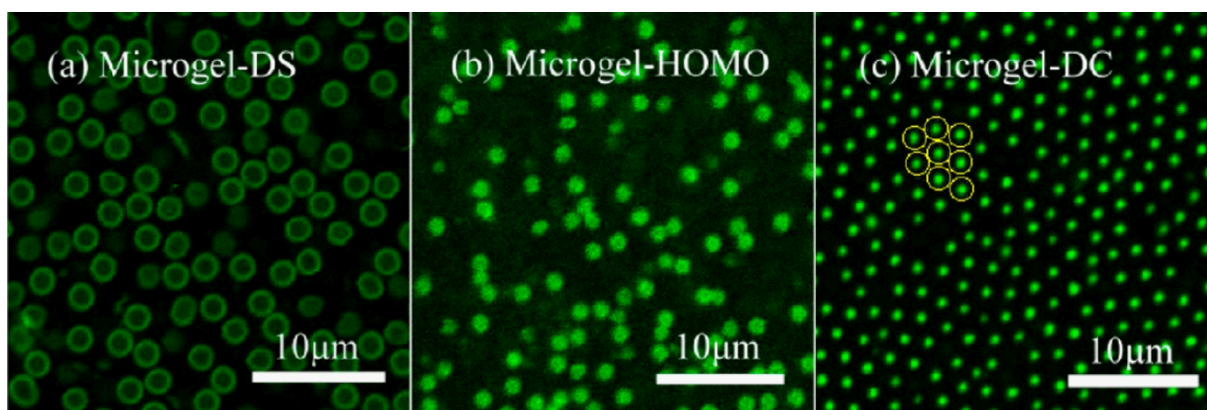


7. ábra (a) pNIPAm-ko-10%AAc kopolimer mikrogél részecske pH-függő duzzadása (b) két lépésben előállított pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm mag-héj szerkezetű mikrogél részecske pH-függő duzzadása (c) két lépésben előállított pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mag-héj szerkezetű mikrogél részecske pH-függő duzzadása a hőmérséklet függvényében ábrázolva ( $\square$  – pH 6,5;  $\Delta$  – pH 4,5;  $\circ$  – pH 3,5) [6, 156-157]

A mag-héj szerkezetű hidrogél tartalmazó részecskék második csoportját alkotják azok a részecskék, amelyek esetében a mag és a héj is hidrogélből épül fel. Elsőként Jones és munkatársai állítottak elő a második csoportba tartozó részecskéket egy kétlépéses szintézisteknika kidolgozásával. [6] Munkájuk során pNIPAm és pNIPAm-ko-AAc magon alakítottak ki különböző összetételű pNIPAm héjakat. Első lépésként a hagyományos precipitációs polimerizációs technikát felhasználva előállították a kívánt magot, ezt követően

egy második lépésben a korábban előállított és megtisztított részecskéket használták nukleációs magként. A szintézis során a monomereket, magokat és egyéb segédanyagokat a szintéziselegyhez adagolták és az iniciátor oldat adagolásával egy héjat alakítottak ki. Annak érdekében, hogy elkerüljék a heteronukleációt és sikeresen tudjanak mag-héj szerkezetű részecskéket előállítani több szintézis paraméter (mag, monomer, felületaktív anyag és iniciátor koncentráció) szigorú kontrolja volt szükséges. Végül sikeresen állítottak elő pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-AAc és pNIPAm-ko-AAc-héj-pNIPAm mikrogél részecskéket. Az előállított részecskék magját és héját alkotó polimerek egyaránt a hőmérséklet-érzékeny hidrogélek közé tartoznak, azonban az *LCST* értékük jelentősen eltért. Ráadásul a pNIPAm-ko-AAc polimer *LCST* értéke jelentős pH-függést is mutatott. Így az előállított részecskék nagyon bonyolult fázistulajdonságokat mutattak a pH és hőmérséklet változtatásának függvényében, amely jól látható a 7. ábrán is. Vizsgálataik alapján arra jutottak, hogy a komonomerek, a keresztkapcsolószer és a kialakított héj vastagsága erősen hat a fázistulajdonságokra. A pNIPAm-ko-AAc magon kialakított pNIPAm héj esetében például egyértelműen látszott, hogy a pNIPAm héj (kisebb *LCST* értéke miatt) akadályozza a mag duzzadását. [6, 156-157] Az ilyen rendszerek komplex fázistulajdonságainak megértése fontos szerepet tölt be a mag-héj szerkezetű intelligens hidrogél részecskék felhasználása szempontjából. Brendt és Richtering *N*-izopropil-metakrilamid (NIPMAm) monomert felhasználva alakított ki pNIPAm magon pNIPMAm héjat. A kialakított pNIPMAm héj *LCST* értéke (45 °C) eltér a mag kritikus hőmérsékletétől (32 °C), így a Jones és munkatársai esetében bemutatotthoz hasonlóan komplex fázistulajdonságokat láttak a hőmérséklet függvényében. [158-159] Később Nayak és munkatársai a fenti technikát felhasználva állítottak elő degradábilis *N,N'*-(1,2-dihidroxi-etilén)-bisz-akrilamid (DHEA) keresztkapcsolószer tartalmazó pNIPAm-ko-DHEA magon pNIPAm héjat.[160] A degradábilis keresztkapcsolószer hidrolízisével üreges pNIPAm részecskét kaptak. A kétlépéses szintézistechnikát felhasználva változatos összetételű hierarchikus mikrogél részecskék állíthatók elő, így az irodalomban bemutatott mag-héj, [149-150, 161-168] mag-multihéj, [169] mag-degradábilis héjat tartalmazó [170] és üreges mikrogél részecskék [171] előállítását célzó munkákat is. Ugyanakkor a módszernek vannak hátrányai is. Egyrészt az eljárás időigényes, hiszen a mag szintézisét általában egy hosszadalmas tisztítási eljárás követi. Másrészt a pontos koncentrációk betartása elengedhetetlenül fontos a sikeres szintézishez, így a technika nem biztosít nagy mozgásteret a mag-héj részecske méretét vagy összetételét illetően.

Hierarchikus felépítésű funkcionizált pNIPAm részecskék egy lépéses előállítására tett első kísérlet szintén Lyon és munkatársaitól származik, akik kémiai módon módosítható csoportokat építettek be mikrogél részecskékbe. [172] Az eljárás során első lépésként hagyományos pNIPAm-ko-AAc mikrogél részecske szintézisét indították el. Egy óra elteltével glicidilmetakrilát (GM) vagy propargil-akrilát (PA) komonomert adagoltak a szintéziselegyhez. A GM csoportokat később *in-situ* módon azid funkciós csoportokká alakították át. Így monomer-adagolási technikát megvalósítva funkcionizálható csoportokat építettek be irányított módon mikrogél részecskékben.



8. ábra Ngai és munkatársai által szintetizált pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecskék különböző radiális irányú MeAAc eloszlással (a) pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecske MeAAc monomerben gazdag héjjal (b) pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecske egyenletes MeAAc monomereloszlással (c) pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecske MeAAc monomerben gazdag maggal (konfokális mikroszkóppal készült felvételek)

Sheikholesami és munkatársai egy monomer-adagolási technika segítségével sikeresen állítottak elő különböző funkciós csoport eloszlású, de azonos mennyiségű NIPAm és MeAAc monomert tartalmazó pNIPAm-ko-MeAAc részecskéket. Vizsgálataikkal világosan bizonyították, hogy az előállított pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecskék duzzadására drasztikus hatással volt a MeAAc részecskében belüli elhelyezkedése. [173]

Később Ngia és munkatársai állítottak elő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket egy egy lépéses szintézistechnika felhasználásával. [174] Munkájuk során MeAAc komonomert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskéket állítottak elő, amelyekben MeAAc komonomer (a teljes részecskét felépítő monomerek mennyiségének 10 mol%-a) beépülését a mikrogél részecskékbe sikeresen szabályozták. Így előállítottak olyan mikrogél részecskéket, amelyeknek magjában vagy héjában volt található a MeAAc komonomer. Az eljárás során előbb a mag monomerjeit adagolták a reakcióelegybe, majd az iniciátor adagolásával elindították a reakciót. Amint a reakcióelegy opálosodását észlelték, a hőmérsékletet 60 °C-ra emelték, majd egy óra elteltével hozzáadták a reakcióelegyhez a héj monomerjeit tartalmazó



törzsoldatot fecskendőpumpával, folyamatosan adagolva egy újabb órán keresztül. A héj monomerek szintéziselegyhez való adagolása után további két órán keresztül hagyták a monomereket reagálni. Az eredményül kapott mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék felépítését konfokális pásztázó mikroszkóp segítségével vizsgálták. Az eredmények arra engedtek következtetni, hogy az eljárással sikeresen alakítottak ki mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket. Ngai és munkatársai több további tanulmányban is bizonyították az eljárás sikerességét. Így előállítottak, olyan pNIPAm mikrogél részecskéket, amelyek különböző mértékben keresztkapcsolt maggal vagy héjjal rendelkeztek. [175] Továbbá különböző felépítésű mag-héj szerkezetű pNIPAm-ko-MeAAc mikrogél részecskéket használva, azok emulziók stabilitására gyakorolt hatását vizsgálták. [176] Bár Ngai és munkatársai sikeresen állítottak elő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket, ugyanakkor csak kis mennyiségű MeAAc komonomer (10 mol%) beépítésére voltak képesek, ráadásul a MeAAc komonomerben gazdag héj kialakítása során azt tapasztalták, hogy a keletkező polielektrolit láncok jelentős része nem épül be a részecskébe, hanem egyedi polimer láncokként a tömbfázisban foglaltak helyet.

### 3. Előállítási és vizsgálati módszerek bemutatása

#### 3.1. Felhasznált anyagok

A pNIPAm homo- és kopolimer mikrogél részecskék előállításához *N*-izopropil-akrilamid (Sigma-Aldrich; 99%) és *N,N'*-metilén-bisz-akrilamid (Sigma-Aldrich, 99%) alapmonomereket használtam, amelyeket átkristályosítással tisztítottam meg a hozzáadott inhibitoroktól. Komonomer mikrogél részecskék előállítására akrilsav (Sigma-Aldrich, 99%) és vinil-acetát (Sigma-Aldrich, 99%) monomereket használtam, amelyeket közvetlenül felhasználás előtt kétszer vákuumdesztillálva tisztítottam meg a hozzáadott inhibitoroktól. Továbbá különböző molekulatömegű poli(etilén-oxid)-metil-éter-metakrilát ( $M_n = 500, 1000, 2000$  g/mol) biokompatibilis makromonomereket is alkalmaztam munkám során. A makromonomer oldatok inhibitor mentesítését bázisos alumínium-oxid oszlopon történő átbocsátással végeztem el a felhasználásul előtt. A szintézisek során nátrium-dodecil-szulfát (SDS, Alfa Aesar, 99+%) felületaktív anyagot alkalmaztam felületaktív anyagként. Iniciátorként ammónium perszulfátot (VWR Int. Supelco, 99+%) használtam, illetve a szintézis során vett minták esetében a reakció gyors leállítására hidrokinon-monometilétert alkalmaztam. Az egyes alapanyagok átkristályosításához használt módszerek a Függelék 7.1. pontjában kerültek összefoglalásra.

Minden szintézis és kísérlet elvégzése során ultratiszta MilliQ (Merck Millipore Integral 3) vizet használtam. A felhasznált MQ víz teljes szerves anyag tartalma minden esetben kisebb volt 3 ppb értéknél ( $TOC \leq 3$  ppb,  $Res. \geq 18,2 M\Omega cm$ ). A felhasznált vizet a rendszer egy 0,2  $\mu m$  pórusméretű végszűrővel szűrte meg. Munkám során többféle további oldószert is alkalmaztam (metanol, etanol, n-hexán), amelyek mindegyike HPLC vagy spektroszkópiai tisztaságú volt.

#### 3.2. pNIPAm homo- és kopolimer nano- és mikrogél részecskék előállítása

A munkám során számos különböző pNIPAm mikrogél részecskét állítottam elő. Az előállításához használt módszereket egyrészt az előállítani kívánt mikrogél típusa szerint (homogén vagy mag-héj felépítésű mikrogél részecskék), másrészt a monomerek rendszerhez való adagolásának módja alapján érdemes felosztani (egy-üst, két-üst, illetve monomer adagolós eljárások). Minden általam alkalmazott eljárás az emulziós polimerizációk sorába tartozó precipitációs polimerizáción alapult, amelynek alapjait Pelton és munkatársai [3] rakták le és Wu és munkatársai fejlesztették tovább. [131] Az eljárással egyszerűen állíthatók elő

különböző méretű monodiszperz méreteloszlású pNIPAm homo- és kopolimer mikro- és nanogél részecskék. A szintézist minden esetben egy zárt, duplafalú, termosztálható üveg reaktorban végeztem. A reaktor négy darab szeptummal zárható csiszolatos kimenettel rendelkezett, amelyeken keresztül a mintavétel és a monomeradagolás egyszerűen megvalósítható volt. A reakciót minden esetben inertgáz atmoszférában végeztem el, amelyet 99,999 tf%-os tisztaságú nitrogén átbuborékolatásával alakítottam ki. A termosztálást egy nagy pontosságú cirkulációs termosztáttal biztosítottam,  $T \pm 0,1$  °C pontossággal.

### 3.2.1. Homogén felépítésű pNIPAm homo- és kopolimer mikrogél részecskék előállítás

*pNIPAm* mikrogél részecskék előállítása során 150 mL MQ vizet bemértem a reaktorba, majd a reakció hőmérsékletére fűtöttem (60-80 °C) és 60 percen keresztül nitrogén gázt buborékolattam keresztül rajta. A 60 perc leteltével az oxigénmentesített vízből 60 mL-t fecskendővel kivettem és a további felhasználásig nitrogén gáz alatt tároltam. Egy 20 mL-es edénybe bemértem a számított mennyiségű NIPAm és BA monomereket, majd vákuum és nitrogén gáz váltogatásával inert atmoszférát alakítottam ki az edényekben. A bemért monomereket 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam fel és 8 mL törzsoldatot a reaktorba adagoltam. A reaktorban levő oldatot további 15 percen keresztül nitrogén gáz átbuborékolatásával oxigénmentesítettem. Ezt követően számított mennyiségű SDS felületaktív anyagot mértem be egy 20 mL-es edénybe és a fentiekhez hasonlóan inert atmoszférát alakítottam ki benne. A bemért felületaktív anyagot 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam fel és 2 mL törzsoldatot a reaktorba adagoltam. A reaktorban levő oldatot további 15 percen keresztül nitrogén gáz átbuborékolatásával oxigénmentesítettem. A reakció elindításához számított mennyiségű APS iniciátort mértem be egy 20 mL-es edénybe, majd a fenti módszerrel inert atmoszférát alakítottam ki benne. Az APS törzsoldat elkészítéséhez 10 mL oxigénmentesített vizet adtam az előzetesen bemért APS iniciátorhoz. A reakció elindításához 2 mL APS törzsoldatot adagoltam a rendszerhez pillanatszerűen. A reakció elindítását megelőzően a kevertetés sebességét 1500 rpm-re növeltem és az APS törzsoldat adagolását követő 30 másodpercig ezzel a sebességgel kevertettem a reakcióelegyet. A 30 másodperc leteltével a kevertetés sebességét 500 rpm-re csökkentettem és 4 órán keresztül folytattam a szintézist. A szintézisidő letelte után a reakció leállításának érdekében az elegyet gyors hűtésnek és oxigén átbuborékolatásnak vettem alá.

Munkám során több különböző kiindulási monomerkoncentrációjú oldatból (45 mM, 90 mM, 130 mM, 135 mM) állítottam elő pNIPAm mikrogél részecskéket számos SDS koncentráció

mellett, különböző hőmérsékleteken. A szintézisek kivitelezése ezekben az esetekben a fentivel megegyeztek.

*pNIPAm-ko-AAc* kopolimer mikrogél részecskéket a fenti eljárással megegyező módon állítottam elő. Ugyanakkor ebben az esetben a monomerek 10 mol%-át AAc komonomerrel helyettesítettem. A *pNIPAm* és *pNIPAm-ko-AAc* mikrogél részecskék szintézise során alkalmazott pontos koncentrációk a Függelék 7.2. fejezetében táblázatos módon kerülnek bemutatásra.

### 3.2.2. Homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású *pNIPAm* mikrogél részecskék előállítása

*Homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású pNIPAm* mikrogél részecskék szintéziséhez Acciaro és munkatársai által kidolgozott eljárást használtam. [4] Az eljárás során 430 mL MQ vizet adagoltam a reaktorba, amit 60 percen keresztül nitrogén gáz átbuborékolatásával 80°C hőmérsékleten oxigénmentesítettem. Az oxigénmentesített vízből 150 mL-t fecskendő segítségével kivettem, majd további felhasználásig nitrogén gáz alatt tároltam. A továbbiakban egy 20 mL-es edénybe 0,4759 gramm NIPAm monomert és 0,0130 gramm BA keresztkötszert mértem be, majd vákuum és nitrogén gáz váltogatásával inert atmoszférát alakítottam ki benne. Az edénybe 11 mL oxigénmentesített vizet adagoltam, majd az elkészített törzsoldatból 10 mL-t a reaktorba adagoltam. Ezek után egy 20 mL-es edénybe számított mennyiségű SDS-t mértem be, az edényben a fentiekkel megegyező módon inert atmoszférát alakítottam ki és 10 mL oxigénmentesített vizet adagoltam hozzá. Az így elkészített SDS törzsoldatból 8 mL-t adagoltam a reaktorba. A továbbiakban egy 100 mL-es mérőlombikba 14,6994 gramm NIPAm monomert és 1,0014 gramm BA keresztkötszert mértem be. Az edényben inert atmoszférát alakítottam ki, és a megfelelő mennyiségű oxigénmentesített víz adagolásával az oldat térfogatát 100 mL-re egészítettem ki. Az így elkészített monomer törzsoldatot két 50 mL-es fecskendőbe töltöttem és fecskendőpumpába szereltem (NewEra Pump Systems, NE-4000), és felhasználásig a fecskendőket nitrogén túlnyomásra kötöttem. Az iniciátor oldat elkészítéséhez egy 20 mL-es edénybe 0,4107 gramm APS iniciátort mértem be és az inert atmoszféra kialakítása után 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam fel. A reakciót 2 mL APS törzsoldat pillanatszerű adagolásával kezdtem meg. A reakció elindítása után 1 perccel indítottam az előkészített monomer törzsoldat reaktorba adagolását 200 µl/perc sebességgel. Az adagolást addig folytattam, amíg a kívánt mennyiségű monomert a rendszerhez nem adagoltam. A szintézisidő letelte után a reakció leállításának érdekében az elegyet gyors hűtésnek és oxigén átbuborékolatásnak vettem alá.

Munkám során több különböző méretű homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskét állítottam elő. Így variáltam egyrészt az adagolás időtartamát (143 perc, 240 perc, 600 perc), másrészt változtattam a reaktorba adagolt felületaktív anyag mennyiségét is (0,65 mM, 3 mM, 5 mM, 7 mM, 10 mM, 12,7 mM). A szintézisek a bemért mennyiségek kivételével minden más szempontból megegyeztek a fentiekben bemutatott eljárással. A homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék szintézise során alkalmazott pontos koncentrációk a Függelék 7.2. fejezetében táblázatos módon kerültek bemutatásra.

### 3.2.3. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállítása hagyományos két-üst eljárással

Hagyományos mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállításának bevett módja a Jones és munkatársai által kidolgozott eljárás. [6, 156-157] Az eljárás során két külön hagyományos egy-üst eljárással hozzák létre a mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket. A két lépést azonban a tenzid és oligomerek eltávolításának érdekében hosszadalmas tisztítási eljárás választja el egymástól. Munkám során csupán a referencia rendszereként szolgáló pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecskéket állítottam elő ezzel a módszerrel.

*pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc* mikrogél részecskék előállítását a pNIPAm mag fentiekben bemutatott előállításával kezdtem. Ezt követően a szintéziselegyet hosszasan dializáltam a szennyeződések eltávolításának érdekében. Később, a tisztított szintéziseleggyel dolgoztam tovább. A héj kialakítása során az előzetesen előállított pNIPAm mikrogél részecskéket ( $c_{mag}=45$  mM) használtam nukleációs magként az akrilsav tartalmú héj kialakításához. A megtisztított pNIPAm mikrogél részecskéket tartalmazó diszperzióból 270 mL-t bemértem a reaktorba. Majd számított mennyiségű SDS-t mértem be egy 20 mL-es edénybe és vákuum, illetve nitrogén gáz váltogatásával inert atmoszférát alakítottam ki az edényben. Az inert atmoszféra kialakítása után az SDS-t 10 mL előzetesen oxigénmentesített vízben oldottam fel és 2 mL törzsoldatot a reaktorba adagoltam. Ezt követően a szintéziselegyet 80 °C-on 60 percen keresztül nitrogén gáz átbuborékolatásával oxigénmentesítettem. Eközben egy 20 mL-es edénybe bemértem a számított mennyiségű NIPAm, BA és AAc monomereket, majd vákuum és nitrogén gáz váltogatásával inert atmoszférát alakítottam ki az edényekben. A bemért monomereket 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam fel és felhasználásig nitrogén atmoszféra alatt tároltam. A reakció elindításához számított mennyiségű APS iniciátort mértem be egy 20 mL-es edénybe, majd a fenti módszerrel inert atmoszférát alakítottam ki benne. Az APS törzsoldat elkészítéséhez 10 mL oxigénmentesített vizet adtam az előzetesen bemért APS

iniciátorhoz és felhasználásig szintén nitrogén atmoszféra alatt tároltam. A 60 perc leteltével a monomer törzsoldatot tartalmazó edényt 80 °C-ra melegítettem majd 8 mL-t a reaktorba adagoltam. 5 perc elteltével a reakció elindításához 2 mL APS törzsoldatot adagoltam a rendszerhez pillanatszerűen. A reakció elindítását megelőzően a kevertetés sebességét 1500 rpm-re növeltem és az APS törzsoldat adagolását követő 30 másodpercig ezzel a sebességgel kevertettem a reakcióelegyet. A 30 másodperc leteltével a kevertetés sebességét 500 rpm-re csökkentettem és 4 órán keresztül folytattam a szintézist. A szintézisidő letelte után a reakció leállításának érdekében az elegyet gyors hűtésnek és oxigén átbuborékoltatásnak vettem alá. A két-üst eljárás során készített mikrogél részecskék előállításához használt névleges koncentrációk a Függelék 7.2. pontjában találhatóak.

#### 3.2.4. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállítása monomer adagolásos egy-üst eljárással

Doktori munkám egyik célkitűzése volt egy olyan módszer kidolgozása, amellyel egy lépésben állíthatók elő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék. A kidolgozott eljárás alapját a monomerfogyás kinetikájának pontos ismerete képezte a mag előállítása során. Ennek ismeretében ugyanis meghatározhatunk egy konkrét konverziós értékhez tartozó állapotot, amikor a mag monomerjei már nagyrészt elreagáltak és stabil prekursor részecskék képződtek. Ebben az időpillanatban egy újabb adag monomert adva a reakció elegyhez elérhető, hogy az újabb monomerek a már létező, magként szolgáló részecske felületére beépülve egy héjat alakítsanak ki. Munkám során számos mag-héj szerkezetű mikrogél részecskét állítottam elő, így a módszer bemutatása során csupán a módszer főbb sajátosságainak és az egyes részecskék előállítása közötti különbségek bemutatására töreksem.

*pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm* mikrogél részecskéket monomer adagolásos egy-üst eljárással készítettem el. A szintézis során a pNIPAm mag részecske szintézisét a fentiekben a hagyományos egy-üst eljárás során bemutatott módon kezdtem meg. Ugyanakkor, ebben az esetben a monomer törzsoldat elkészítése után azt három részre osztottam és a reakció elkezdése előtt csupán a törzsoldat első részletét adagoltam a reaktorba (a maradék törzsoldatot felhasználásig inert atmoszférában tároltam). Ezt követően a fentiekben bemutatott módon megkezdtem a polimerizációs reakciót, amelyet előre meghatározott konverziós értékig folytattam, majd adott időpillanatban a monomer törzsoldat második részletét is a reaktorba adagoltam. Végül a harmadik törzsoldat részletet is reakcióelegyhez adtam a monomerek

meghatározott konverziójának elérésekor (adott időpontban). A reakciót további négy óráan keresztül folytattam.

*pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc* és *pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm* mikrogél részecskék előállítása során a fentiekben bemutatott módon jártam el. Ebben az esetben azonban a magot és a héjat tartalmazó monomer törzsoldat 10 mol% AAc komonomert is tartalmazott attól függően, hogy milyen szerkezetű mikrogél részecske kialakítása volt a célom.

*pNIPAm-héj-p100%AAc* mikrogél részecskék előállítása annyiban különbözik az előzőekben leírtaktól, hogy ebben az esetben a héjat alkotó monomer törzsoldatban csupán akrilsav monomer volt található és az akrilsav törzsoldat adagolását követően további 10 vagy 24 óráan keresztül folytattam a szintézist. Az akrilsav monomert közvetlenül a felhasználása előtt vákuumdesztillációval tisztítottam meg a szennyeződésektől.

*pNIPAm-héj-p100%AAc-héj-10%/20%PEO* dupla hidrofil héjat tartalmazó mikrogél részecskék előállítása szintén hasonló körülmények között zajlott, mint a *pNIPAm-héj-p100%AAc* részecskéké. Ugyanakkor ebben az esetben a PEO-MEMA monomereket (inhibitor mentesítést követően) oxigénmentesített etanolban oldottam fel és a PEO-MEMA számított mennyiségű etanos oldatának adagolása előtt 5 perccel a szintéziselegy hőmérsékletét 60 °C-ra mérsékeltem (A PEO-MEMA etanos törzsoldatának adagolásakor ügyeltem arra, hogy az etanol aránya az adagolást követően ne haladja meg a 10 térfogat%-ot a szintéziselegyben). A szintézist ebben az esetben is további 10 óráan keresztül folytattam.

*pNIPAm-héj-pVAc* hidrofób héjat tartalmazó mikrogél részecske előállításához speciálisan kialakított, hidegpontot nem tartalmazó, zárt reaktort használtam. A monomerek és egyéb komponensek adagolására, mintavételre, illetve az oxigénmentesítésre egy a két végén szeptummal lezárt csiszolatos üvegcsövön keresztül volt lehetőség. Első lépésként 300 mL MQ vizet levegőmentesítettem 80°C-on 60 percen keresztül nitrogén gáz átbuborékolásával egy külön összeállított reaktoredényben. Ezek után az oxigénmentesített MQ vízből 186 mL-t bémértem a speciális kialakítású, 80°C-os, előzetesen nitrogén gázzal átöblített reaktoredénybe és nitrogén gáz túlnyomást alakítottam ki fölötte. A *pNIPAm* mag kialakításához egy 20 mL-es edénybe bémértem 0,9844 gramm NIPAm monomert és 0,0464 gramm BA keresztkötszert, amelyeket oxigénmentesítés után 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam. Az így kapott monomeroldatot teljes mennyiségében a reaktorba adagoltam. Ezek után 0,1847 gramm SDS felületaktív anyagot oldottam egy 20 mL-es edényben, majd oxigénmentesítést követően 10 mL oxigénmentesített vízben oldottam. Az így elkészült törzsoldatból 2 mL-t adagoltam a reaktoredénybe. Végezetül 0,7744 gramm VAc monomert (közvetlenül a felhasználás előtt

vákuumdesztillációval tisztítottam) mértem be egy 20 mL-es edénybe majd oxigénmentesítést követően 10 mL oxigénmentesített etanol:víz (1:1) elegyében oldottam fel. Az így elkészült oldatot fecskendőbe töltöttem és felhasználásig nitrogén gáz túlnyomás alatt tároltam. A pVAc-héj kialakításának érdekében a reakció elindítása utáni 15. percben a reakcióelegy hőmérsékletét 60 °C-ra csökkentettem, majd a 20. percben az előkészített VAc törzsoldat teljes mennyiségét a reaktoredénybe adagoltam. A reakciót további hat órán keresztül folytattam, miközben a reaktorban folyamatos nitrogén túlnyomást biztosítottam. Az elkészült mikrogél részecskéket ultracentrifuga felhasználásával tisztítottam meg az el nem reagált monomerektől és oligomerektől. A pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék monomer adagolásos egy-üst előállításánál alkalmazott névleges koncentrációk a Függelék 7.2. fejezetében kerülnek bemutatásra.

### 3.3. Monomerek abszorpciós spektrumának felvétele

A monomerek abszorpciós spektrumának ismerete elengedhetetlenül fontos az *RP-HPLC* analízis során a detektálás hullámhosszának meghatározásához. Az abszorpciós spektrumok felvételéhez Perkin Elmer Lambda 2 típusú spektrofotométert használtam, Hellma Suprasil QS kvarc küvettával, amelynek az optikai úthossza 10 mm volt. A spektrumokat a 200-800 nm-es hullámhossztartományban rögzítettem és az eredmények birtokában detektálási hullámhosszként 224 nm-t határoztam meg.

### 3.4. Monomerek koncentrációjának meghatározása *RP-HPLC* technikával

Doktori munkám során az egyik legfontosabb információ a monomer koncentrációk időfüggésének meghatározása volt. Ezeknek az eredményeknek a birtokában nem csak azt tudtam megállapítani, hogy az adott reakció lejátszódott-e, hanem azt is, hogy a monomer adagolásos egy-üst eljárás során mikor célszerű a héj kialakításához használt monomereket a reakcióelegyhez adagolni.

A monomer koncentrációk pontos meghatározásához nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiát (*High Performance Liquid Chromatography – HPLC*) használtam. A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia esetén az elválasztás mechanizmusát az egyes elválasztandó komponensek különböző mértékű megoszlása adja a folyadékfázis és az állófázis között. Mivel az egyes komponensek más-más rájuk jellemző megoszlási hányadossal rendelkeznek az adott körülmények között, így különböző időt töltenek az állófázison, ennek következménye, hogy az anyag keverékek komponensekre bonthatók a megfelelő állófázis és



mozgófázis megválasztásával. A monomerkeverékek elválasztására ún. fordított fázisú folyadékkromatográfiát használtam (*Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography – RP-HPLC*), amely során apoláris állófázist és poláris mozgófázist alkalmaztam.

Munkám során állófázisként C<sub>18</sub>-csoportokkal módosított töltetet tartalmazó Sigma-Aldrich Discovery HS C18 (10cmx4,6mm, 5 µm) típusú oszlopot használtam. A mozgófázis összetételét tekintve két típusú eluenssel dolgoztam. Így amennyiben a szintéziselegyet csupán NIPAm és BA monomereket tartalmazott, úgy *HPLC* minőségű metanol és víz 30:70 térfogatarányú keverékéből állítottam össze az eluent. Amennyiben a szintéziselegyen akrilsav volt található, ebben az esetben *HPLC* minőségű etanol és víz 20:80 térfogatarányú keverékéből állítottam össze az eluent, amelynek kémhatását foszforsavból és nátrium-dihidrogénfoszfátból előállított pufferrel pH 2-re állítottam be (a közeg ionerőssége 100 mM volt). Az előállított eluenseket előbb 0,2 µm-es szűrőn megsűrtem, légmentesítettem, majd egy Jasco PU-4180 RHPLC pumpával áramoltattam keresztül a rendszeren. A sikeres elválasztás után az egyes komponenseket a rendszerhez csatolt Jasco UV-2070Plus Intelligent variálható hullámhosszú UV/VIS detektorral detektáltam. A rögzített adatokat Data Apex Clarity szoftvercsomaggal dolgoztam fel. A minták pillanatszerű adagolását Rheodyne 7125 manuális mintaadagolóval végeztem el, amely egy 25 µl-es mintahurokkal volt felszerelve. Minden mérés esetében 1 ml/perc volt az áramlási sebesség, és a monomerekről felvett abszorpciós spektrumok alapján a detektálás hullámhosszának a 224 nm-es hullámhosszat választottam. Minden új anyag mérését kalibráció és a detektor linearitási tartományának meghatározása előzte meg.

*HPLC* vizsgálatok során a sikeres analízis feltétele az alapvonal-elválasztás, amelynek esetben a két csúcsra vonatkozó felbontás értéke nagyobb 1,5-nél. Annak érdekében, hogy az egyes csúcspárokra ki tudjam számolni a felbontás értékét az alábbi egyenletet használtam fel [177]:

$$R_{ij} = 1,175 * \frac{t'_{R_i} - t'_{R_j}}{w_{h_i} + w_{h_j}}, \quad (3.4.1)$$

ahol  $R_{ij}$  az  $i$ -edik és  $j$ -edik csúcsra vonatkozó felbontás,  $t'_{R_i}$  és  $t'_{R_j}$  az  $i$ -edik és  $j$ -edik csúcs korrigált retenciós ideje, illetve  $w_{h_i}$  és  $w_{h_j}$  az  $i$ -edik és  $j$ -edik csúcs csúcsmagasságának felénél mért csúcshélessége (félértékshélesség). Az 3.4.1. egyenlet szerint számolt felbontás értékek alapján elmondható, hogy minden csúcs esetében megvalósul az alapvonal-elválasztás, így a kapott kromatogramok egyszerűen értékelhetők.

A konverziós görbék megállapításához kinetikai mintákat vettem adott időközönként a szintéziselegyből. A mintákat előzetesen 10 mM koncentrációjú HQ-al töltött fecskendő segítségével vettem ki a reaktorból, így elérhető volt a még zajló reakció pillanatszerű leállítása. A legtöbb esetben az el nem reagált monomereket ultraszűréssel választottam el a szintézis során keletkezett mikrogél részecskéktől, illetve oligomerektől. Az ultraszűréshez regenerált cellulóz membránt tartalmazó Amicon Ultra-4 típusú, 3kDa MWCO értékű centrifugális szűrőket használtam. A szűrők előkészítése során, a lágyítószerként alkalmazott glicerint eltávolításának érdekében, minimálisan 10 alkalommal ultratiszta MQ vizet szűrtem át a membránokon és a tisztulás folyamatát spektrofotometriás módszerrel követtem nyomon. A szűrést Hettich Mikro 220R típusú asztali centrifugában 25°C-on és 6 000 rpm (5230 g) fordulatszámon végeztem. A mintának a szűrő holtterefogatából adódó hígulását elkerülendő, az első két alkalommal gyűjtött 300-400 µl szűrletet elöntöttem és a harmadik részletet használtam analízis céljára.

A pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék esetében a kinetikai görbék meghatározása során, a fentebb leírt módszer nem volt alkalmazható a monomerek elválasztására a szintéziselegyből. Az elvégzett vizsgálatok arra engedtek következtetni, hogy a vinil-acetát monomer elválasztása során az Amicon Ultra-4 típusú centrifugális szűrő nem használható, ugyanis a monomer membránaffinitása miatt az eredeti koncentráció töredékét kaptam vissza. Így az elválasztás során teflonból készült centrifugacsövekben, 90 percen keresztül, 18000 rpm fordulatszámon és 35°C-on szeparáltam a monomereket a részecskéktől és egyéb szennyeződésektől. Majd 90 perc után a centrifugálás végeztével a tiszta felülúszóból 200-300 µl mintát vettem és nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával vizsgáltam. Az így nyert adatokból, már megszerkeszthető volt a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék előállításánál a monomerek kinetikai görbéje.

### 3.5. Dinamikus fényszóródás mérés

A dinamikus fényszóródás mérés ma az egyik legelterjedtebb méretmeghatározási módszer egyszerűségének és gyorsaságának köszönhetően. [138, 178-179] Ugyanakkor a dinamikus fényszóródásmérés nem csupán egy méretmeghatározási módszer, hiszen sokoldalúságát mi sem szemlélteti jobban, hogy elterjedten alkalmazzák polielektrolitok szerkezetének és dinamikájának felderítésére, valamint polimer rendszerek általános jellemzésére is (a mérettől a polidiszperzitásig). A módszer az elektromágneses sugárzás és a kolloid részecskék kölcsönhatásán alapszik. Alapja, hogy a vizsgált részecskék Brown-mozgásának következtében

a részecskékről szóródó fény interferenciája folytonosan változik, így a szórt fény intenzitása is állandó ingadozást mutat (fluktuál). Ha az intenzitás fluktuációja, csak a részecskék hőmozgásának következménye, akkor a fluktuációk mérésével a részecskék diffúziós állandója meghatározható, illetve ezen keresztül a Stokes-Einstein-egyenlet felhasználásával a részecskék méretéről kaphatunk egyszerűen és gyorsan pontos információt.

A dinamikus fényszóródás mérések során az intenzitás-intenzitás autókorrelációs függvényt határozzuk meg ( $g_2(q, \tau)$ ), amelyből aztán a Siegert-egyenlet segítségével megkapjuk a térerő autókorrelációs függvényt ( $g_1$ ):

$$g_2(q, \tau) = \frac{\langle I(t)I(t+\tau) \rangle}{\langle I(t) \rangle^2}, \quad (3.5.1)$$

$$b|g_1(q, \tau)|^2 = \frac{(g_2(q, \tau) - A)}{A}, \quad (3.5.2)$$

ahol  $I(t)$  és  $I(t+\tau)$  a szórt fény intenzitása  $t$  időpillanatban és  $t+\tau$  időpillanatban, továbbá  $A$  a kísérletileg meghatározott alapvonal,  $b$  egy konstans, amelynek értéke 0 és 1 között változhat,  $q$  a szórási vektor,  $\tau$  pedig a korrelációs idő, továbbá

$$q = \left( \frac{4\pi n}{\lambda_0} \right) \sin \left( \frac{\vartheta}{2} \right), \quad (3.5.3)$$

ahol  $n$  a közeg törésmutatója,  $\lambda_0$  a lézer hullámhossza,  $\vartheta$  a szórás szöge.

Amennyiben a vizsgált rendszer polidiszperz a kísérletileg meghatározott autókorrelációs függvényt az alábbi összefüggés írja le:

$$g_1(q, \tau) = \int_0^\infty G(q, \tau) \exp(-\Gamma\tau) d\Gamma, \quad (3.5.4)$$

ahol  $\Gamma$  a relaxációs idő,  $G(q, \tau)$  pedig a relaxációs idő eloszlás görbe. Ennek meghatározására számos numerikus eljárás létezik. Az általunk használt módszer a kumuláns-módszer volt, amelynek segítségével egy átlagos relaxációs időt és polidiszperzitás paramétert határozzunk meg, anélkül, hogy a relaxációs idő eloszlásról bármilyen előzetes információnk is lenne. A módszer mérsékelt polidiszperz minták esetén használható.

Ha az intenzitásbeli fluktuáció a részecskék mozgásából származik, akkor a közepes szabad diffúziós együttható ( $D_m(q)$ ) az alábbi egyenlet értelmében származtatható a relaxációs időből:

$$D_m(q) = \frac{\bar{\Gamma}(q)}{q^2} = D_0(1 + CR_g^2 q^2) \quad (c \rightarrow 0), \quad (3.5.5)$$

ahol  $R_g$  a girációs sugár és  $C$  egy konstans.  $D_0$ -ból kiszámolható a  $d_h$  hidrodinamikai átmérő a Stokes-Einstein-egyenlet értelmében:

$$D_0 = \frac{kT}{3\pi\eta d_h}, \quad (3.5.6)$$

ahol  $k$  a Boltzmann-állandó,  $T$  a hőmérséklet, és  $\eta$  a közeg viszkozitása.

A numerikus eljárásban alkalmazott sorfejtésből származó,  $\mu_2/\bar{\Gamma}^2$  második redukált együttható felhasználásával kiszámolhatjuk a rendszer polidiszperzitását is:

A numerikus sorfejtés:

$$g_1(q, \tau) = \exp(-\bar{\Gamma}\tau) \left( 1 + \frac{\mu_2}{2!} r^2 - \frac{\mu_3}{3!} r^3 \right), \quad (3.5.7)$$

$$\frac{\mu_2}{\bar{\Gamma}^2} = u(1 + u), \quad (3.5.8)$$

$$u = \frac{M_w}{M_n^{-1}}, \quad (3.5.9)$$

ahol  $u$  a rendszer polidiszperzitása,  $M_w$  a polimer tömegátlag szerinti molekulatömege, míg  $M_n$  a polimer számátlag szerinti molekulatömege.

A méréseket Brookhaven típusú fényszóródás-mérő berendezéssel végeztem, amely mind sztatikus-, mind dinamikus fényszóródásmérés végrehajtására lehetőséget nyújt. A mérőberendezés BI-200SM típusú goniométerből, BI-CrossCorr típusú digitális korrelátorból és egy Genesis MX488-1000 STM típusú szilárdtest lézerből állt, amely 488 nm-es hullámhosszúságú, vertikálisan polarizált fényt bocsájt ki. Detektorként foton sokszorozót használtam. A mérés során fontos a minta megbízható termosztálása, így a rendszer termosztálását egy TechneWork TU-2D típusú programozható termosztáttal biztosítottam.

A vizsgált mintákat a mérés előtt 1,2  $\mu\text{m}$ -es membránszűrőn szűrtem a nagyméretű szennyezők (pl. por szemcsék) eltávolítása érdekében. A minták koncentrációja a mérések során hozzávetőleg 50 ppm volt. A mikrogél részecskék nagy mérete miatt a szórt fény intenzitása erős szögfüggést mutat, ezért a méréseket a klasszikus szintézissel készült minták esetében esetben  $\vartheta = 90^\circ$ , míg a homogén szintézissel készült minták esetében  $\vartheta = 70^\circ$ -nál végeztem.

Mivel az irodalomban számos esetben megmutatták, hogy pNIPAm részecskék esetében DLS berendezéssel, híg mintákon mérhető kollapszált méret jó egyezést mutatott az egyéb technikákkal mért (SANS, Cryo-TEM) értékekkel, így vizsgálataim során a méretmeghatározást csak DLS technikával végeztem. [144]

### 3.6. Az előállított mikrogélek tisztítása

Az előállított mikrogélek tisztítása kulcsfontosságú lépés. Ugyanis a szintézisek során használt segédanyagok (például felületaktív anyag), illetve a melléktermékként keletkezett oligomerek nem csak a részecskék megbízható karakterizálását, hanem az esetleges további felhasználásukat is megnehezítené. Így munkám során számos tisztítási módszert alkalmaztam a mikrogél részecskék minél hatékonyabb megtisztításának érdekében.

#### 3.6.1. Az előállított mikrogél diszperzió tisztítása dialízismembrán felhasználásával

A mikrogél részecskék tisztítását cellulóz membránt tartalmazó dialízis cső felhasználásával végeztem. A dialízis cső jellemző MWCO értéke 14 000 g/mol volt, amely értéknél kisebb molekulatömegű polimerekre nézve a membrán áteresztő volt. Az egyes minták dialízisét 5 liter MQ minőségű ultratiszta vízben végeztem és legalább két hétig folytattam napi kétszeri vízcserével. Bár általános módszer a mikrogél részecskék dialízissel való tisztítása, ugyanakkor a módszer lassú. Így munkám során pár kivételtől eltekintve a 3.6.2. és 3.6.3. pontban bemutatott módszereket használtam az előállított részecskék minél hatékonyabb és gyorsabb tisztítására.

#### 3.6.2. Az előállított mikrogél diszperzió tisztítása centrifuga felhasználásával

A mikrogél részecskék centrifugával való tisztítása során, a részecskéket előbb kiülepítettem, majd a felülúszó eltávolítása után a részecskéket ultratiszta vízben diszpergáltam. Ezt a folyamatot minimálisan háromszor ismételt meg minden minta esetében. p(NiPAm) homopolimerek tisztítására Hettich Mikro 220R asztali centrifugát használtam, 1,5 milliliter térfogatú Eppendorf-csővekkel, 25-35°C hőmérséklet-tartományban, 18 000 RPM (47 090 g) fordulatszámon. A nagyobb mennyiségű vagy nehezen ülepedő minták esetén Beckman Coulter Optima XPN-100 típusú preparatív ultracentrifugát használtam, Type 90 Ti rotorral, OptiSeal polikarbonát centrifugacsövekkel. Mintától függően 25-35°C hőmérséklet-tartományban, 65 000 rpm (362 000 g) fordulatszámon végeztem a tisztítást. Akrilsav tartalmú pNIPAm kopolimer mikrogél részecskék tisztítása előtt a diszperzió kémhatását pH 7-es értékre állítottam be.

#### 3.6.3. Az előállított mikrogél diszperzió tisztítása ultraszűrő felhasználásával

A mikrogél részecske diszperziók tisztításának hatékony módja sorba kapcsolt ultraszűrő kazetták használata. A sorba kapcsolt ultraszűrő kazettákon perisztaltikus pumpa segítségével

áramoltattam át a hígított diszperziót, amelyből az oligomereket és egyéb szennyeződések tartalmazó szűrlet távozik a membránon keresztül, míg a töményített diszperzió visszavezetésre kerül az eredeti tartályba. Ezzel a módszerrel a hígítás nagyságának függvényében hatékonyan és gyorsan megvalósítható a szennyeződések eltávolítása a diszperziókból. Munkám során 3 darab poliéter-szulfon membránt tartalmazó Sartorius VivaFlow 50 típusú ultraszűrő kazettát kapcsoltam sorba, melyeknek jellemző MWCO értéke 50 000 g/mol volt. A diszperziót MasterFlex Easy Load II. típusú perisztaltikus pumpával áramoltattam keresztül az összeszerelt rendszeren, ügyelve arra, hogy a nyomás a szűrés teljes ideje alatt 3 bar érték alatt maradjon. A szűrés hatékonysága az 15. ábra alapján belátható, hiszen mindössze 5 szűrési ciklusra volt szükség egy hagyományos pNIPAm mikrogéleket tartalmazó diszperzió megtisztításához.

### 3.7. Az előállított mikrogél diszperzió liofilizálása

Az előzetesen tisztított mikrogél részecskék liofilizálása az ELTE Szol-Gél Laboratóriumának Alpha 2-4 LD Plus típusú liofilizáló berendezésével történt. A tisztított mintákat liofilizálás előtt előbb  $-20^{\circ}\text{C}$ -ra, majd folyékony nitrogénnel annak forráspontjára hűtöttem tovább. A liofilizáló berendezésben a nyomást 1-3  $\mu\text{bar}$  közötti értékre, a hőmérsékletet  $-70,0^{\circ}\text{C}$ -ra állítottam be. A liofilizálást legalább 24 óráig, a teljes víztartalom eltávozásáig végeztem.

### 3.8. pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék hidrolízise

pNIPAm-héj-pVA sztérikusan stabilizált mikrogél részecske előállításához pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske héját felépítő vinil-acetát csoportokat lúgos hidrolízisnek vettem alá. Munkám során mind a szintéziselegy, mind pedig a tisztított pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskéket tartalmazó vizes diszperzió (1 tömeg%) hidrolízisét elvégeztem. Az ismert töménységű mintákból 25,0 mL-t bemértem egy duplafalú termosztálható edénybe, majd az edényt lezártam és inert gáz atmoszférát alakítottam ki nitrogén gáz felhasználásával. Eközben az oldatot  $30\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ -ra termosztáltam. Számított mennyiségű, faktorozott nátrium-hidroxid oldattal (1 M) az elegy pH értékét 12,7-re állítottam be. Ezek után a hidrolízis reakciót 72 órán keresztül folytattam. 72 óra leteltével az elegy hőmérsékletét  $25^{\circ}\text{C}$ -ra mérsékeltem, majd a pH értéket 7-re állítottam be. A hidrolízis kinetikai vizsgálatához adott időközönként mintát vettem a reakcióelegyből, amelyek pH értékét szintén 7-re állítottam a hidrolízis leállításának érdekében.

pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék vinil-acetát csoportjainak lúgos hidrolízise során ecetsav keletkezik melléktermékként, így az ecetsav mennyiségének meghatározása

lehetőséget adott mind a mikrogél részecske vinil-acetát/vinil-alkohol tartalmának, mind a hidrolízis időbeni lejátszódásának meghatározására. Az ecetsav mennyiségi meghatározására konduktometriás titrálást használtam. A konduktometriás titrálás egy relatív módszer, amely során az elegyhez adagolt lúg mennyiségére bekövetkező vezetőképesség-változást követjük nyomon. Az eljárás során nincs szükség az egyes komponensek abszolút koncentrációjának az ismeretére. A vinil-acetát csoportokból képződő ecetsav mennyiségének meghatározására, előbb ismert mennyiségű faktorozott sósavat (0,05 N) adtam a rendszerhez, majd a sósav felesleget és az ecetsav tartalmat ismert töménységű, faktorozott lúggal (0,025 N) titráltam vissza. A vinil-acetát tartalom a fogyásból meghatározható az alábbi egyenlet értelmében:

$$c_{VAc} = \frac{n_{VAc}}{V_{oldat}}, \quad (3.8.1)$$

$$n_{VAc} = n_{HCl_{hozzáadott}} - n_{OH^-}, \quad (3.8.2)$$

ahol  $c_{VAc}$ ,  $n_{VAc}$  a vinil-acetát koncentrációja és anyagmennyisége az eredeti oldatban,  $V_{oldat}$  a bemért térfogat, illetve  $n_{HCl_{hozzáadott}}$  az ismert koncentrációjú és térfogatú faktorozott sósavval hozzáadott sósav anyagmennyisége,  $n_{OH^-}$  a titrálási görbékéből számolt lúg fogyása a két töréspont között. A feleslegben hozzáadott sósav lúggal történő titrálása során először visszatitráljuk a feleslegben levő sósavat, majd az ecetsav titrálása következik. A konduktometriás titrálást egy duplafalú, termosztálható edényben történt. A titrálást inert gáz atmoszférában (nitrogén) végeztem  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ -on. A mérés során az ismert töménységű lúgoldatot 20 mL térfogatú SchottGeräte T80/20 típusú automata bürettával adagoltam a rendszerhez. A közeg vezetőképességét Accumet Research AR60 típusú kétcsatornás vezetőképesség mérőhöz csatlakoztatott 4 cellás, hőmérséklet érzékelővel kombinált vezetőképességi elektróddal határoztam meg.

A hidrolízis során különböző időpontokban vett 3 mL térfogatú mintákat az előzetesen  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ -ra termosztált, légmentesített sósav oldathoz adagoltam (3 mL sósav törzsoldat (0,05 N) és 34 mL ultratiszta víz összeöntésével készült). A hőmérséklet beállítása után ezt az oldatot titráltam vissza 0,025 N lúgoldat segítségével.

### 3.9. Kritikus micellaképződési koncentráció meghatározása konduktometriás méréssel

Az SDS felületaktív anyag különböző hőmérsékleteken mérhető kritikus micellaképződési koncentrációját ( $cmc$ ) konduktometriás titrálással határoztam meg. A titrálást egy duplafalú termosztálható edényben végeztem, amelyet nagypontosságú termosztáthoz csatlakoztattam (Phoenix II fej; Thermo Haake C35P hűtőegység). A  $cmc$  meghatározásához SDS törzsoldat

kis részleteit adagoltam a titrálóedénybe egy automata büretta (Schott Geraete T80/20) felhasználásával, majd a termosztálási idő leteltével leolvastam az elegy vezetését. A vezetési érték meghatározásához négycsatornás vezetőképességi elektródot használtam (Fisher Accumet Four Cell Conductivity/ATC), amelyet egy Fisher Scientific Accumet AR60 Dual Channel típusú mérőberendezéshez csatlakoztattam. Az SDS felületaktív anyag adott hőmérsékleten mérhető *cmc* értékét a két különböző meredekségű lineáris szakaszra egyenest illesztve, majd az illesztett egyenesek metszéspontját kiszámolva határoztam meg.

### 3.10. Akrilsav tartalom meghatározása konduktometriás sav-bázis titrálással

A pNIPAm-héj-p100%AAc mikrogél részecskék akrilsav tartalmát sav-bázis titrálással határoztam meg. A titrálást inert gáz atmoszférában egy duplafalú termosztálható edényben végeztem, amelyet nagy pontosságú termosztáthoz csatlakoztattam (Phoenix II fej; Thermo Haake C35P hűtőegység). A pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske akrilsav tartalmának meghatározásához a következő összetételű elegyet állítottam össze: 2,5 mL 10 g/L pNIPAm-héj-pAAc diszperzió, amelynek térfogatát 24,5 mL-re egészítettem ki víz adagolásával, majd 1,5 mL 100 mM SDS felületaktív anyag törzsoldatát adagoltam a titrálóedénybe, végezetül 1,5 mL 100 mM sósav oldatot adtam az elegyhez. Ezt követően 15 percen keresztül oxigénmentesítettem, majd 50 mM nátrium-hidroxid kis részleteit egy automata büretta (Schott Geraete T80/20) felhasználásával adagoltam a titrálóedénybe, majd a termosztálási idő leteltével leolvastam az elegy vezetését. A vezetési érték meghatározásához négycsatornás vezetőképességi elektródot használtam (Fisher Accumet Four Cell Conductivity/ATC), amelyet egy Fisher Scientific Accumet AR60 Dual Channel típusú mérőberendezéshez csatlakoztattam.



## 4. Kísérleti eredmények bemutatása és értékelése

Kísérleti munkám során két a pNIPAm nano- és mikrogél részecskék előállítását érintő problémával foglalkoztam. Bár Acciaro és munkatársai sikeresen állítottak elő homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskéket [4], ugyanakkor munkájuk során azt tapasztalták, hogy a homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék előállítása során a keresztkötött prekursor részecskék kialakulásához szükséges reakció idő nagyságrendekkel hosszabb, mint a hagyományosan egy-üst eljárással előállított inhomogén részecskék szintézise esetén. Mivel a homogén mikrogélek szintézise a monomerek folyamatos adagolásával történik az előállított mikrogél részecskék mérete jóval nagyobb volt, mint a hasonló körülmények között korábban előállított inhomogén részecskék mérete. Bár az irodalomból jól ismert, hogy a hagyományos precipitációs szintézis során előállított mikrogél részecskék mérete széles határok között változtatható a reakcióelegyhez adott felületaktív anyagok segítségével, azt a kérdést, hogy van-e elvi határa a mikrogél részecskék méretcsökkenésének a felületaktív anyag koncentrációjának növelésével még senki sem vizsgálta. Ezért munkám első célkitűzése annak vizsgálata volt, hogy a felületaktív anyagok segítségével milyen mértékben csökkenthető az előállítható homogén, illetve inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék mérete. Ezenkívül a hagyományos szintézisteknikát alkalmazva azt is megvizsgáltam, hogy a szintéziselegy hőmérséklete hogyan befolyásolja az előállított pNIPAm mikrogél részecskék méretét. A kísérleti eredményeket a 4.1. fejezetben mutatom be, amelyek amellet, hogy választ adnak a fenti kérdésekre, további fontos következtetésekkel szolgálnak a pNIPAm mikrogél részecskék keletkezésének mechanizmusára a precipitációs polimerizáció során.

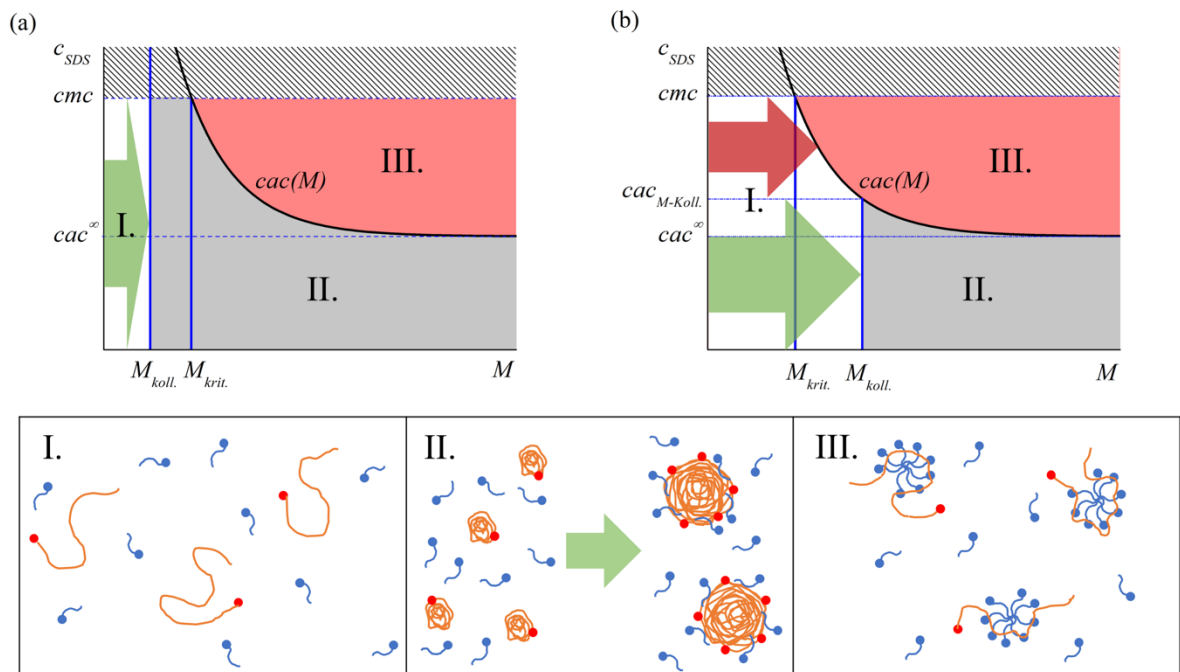
Munkám második felében kidolgoztam egy olyan eljárást, amellyel egy lépésben, egyszerűen állíthatók elő tetszőleges összetételű héjjal rendelkező mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék. A kidolgozott eljárást felhasználva bemutatom, hogyan lehetséges eddig az irodalomban nem létező hidrofil héjak kialakítása pNIPAm mikrogél részecskék felszínén. A mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítása során nyert eredményeket a 4.2. fejezetben mutatom be részletesen.

#### 4.1. pNIPAm nanogél részecskék előállítása felületaktív anyag felhasználásával

Bár az Acciaro és munkatársai által előállított homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék mérete jóval nagyobb, mint a hagyományos egy-üst eljárással előállított részecskék mérete, annak lehetőségét munkájuk során mégsem vizsgálták, hogy a homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású részecskék méretének szabályozására van-e lehetőség. Széleskörben ismert, hogy a precipitációs polimerizációval előállított mikrogél részecskék képződése során keletkező prekursor részecskék mérete kulcsfontosságú a pNIPAm részecskék végső méretének szempontjából, így a pNIPAm mikrogélek méretének befolyásolására a prekursor részecskék méretének szabályozásán át vezet az út. A prekursor részecskék méretének csökkentése elérhető ionos felületaktív anyagok szintéziselegyhez történő adagolásával, amelyek a prekursor részecskék felületén adszorbeálódva elektrosztatikus stabilitást biztosítanak a képződő részecskék számára. Elsőként McPhee és munkatársai mutatták meg, hogy ionos felületaktív anyagot (SDS) adagolva a szintéziselegyhez a precipitációs polimerizációs technika nem csak robusztusabbá tehető, de a hozzáadott felületaktív anyag mennyiségével befolyásolható az előállított pNIPAm mikrogél részecskék végső mérete. [14] Bár több az irodalomban bemutatott munka is arra jutott, hogy a felületaktív anyag mennyiségének növelése a pNIPAm mikrogél részecskék méretének csökkenését okozza, ugyanakkor az alkalmazható legnagyobb felületaktív anyag koncentrációt illetően számos megállapítás létezik, amelyek közül a legtöbb esetben az SDS szobahőmérsékleten mért kritikus micellaképződési koncentrációját (*critical micelle concentration – cmc*), azaz 8 mM SDS koncentrációt tekintik a szintézis során alkalmazható legnagyobb koncentrációnak. Ez a megállapítás ugyanakkor több szempontból sem helytálló:

1. Jól ismert tény, hogy a pNIPAm mikrogél részecskék képesek kölcsönhatásba lépni a rendszerhez adott SDS molekulákkal. [180-183] A pNIPAm/SDS kölcsönhatás egy kooperatív folyamat, amelynek eredményeként polimer/tenzid asszociátumok, vagy P/T komplexek képződnek (9. ábra III. panel) a rendszerben. Azt a jól definiált tenzid koncentrációt, ahol a kölcsönhatás kezdetét veszi, és P/T komplexek jelennek meg az oldatban kritikus aggregációs koncentrációnak (*critical aggregation concentration – cac*) nevezzük. Mészáros és munkatársai megmutatták, hogy az adott polimer/tenzid párosra jellemző *cac* érték nem csak a polimer és tenzid minőségétől, hanem a polimer molekulatömegétől is függ. [184] Bár nagy molekulatömeg esetében a *cac* értéke gyakorlatilag konstansnak tekinthető ( $cac^\infty$ ), ugyanakkor a polimer molekulatömegét csökkentve elérünk egy olyan kritikus pontot, amelytől kezdve csökkenő molekulatömeg mellett növekszik a *cac* értéke egészen egy kritikus  $M_{krit.}$  értékig, ahol

a  $cac$  értéke egyenlővé válik a tenzid  $cmc$  értékével. Amennyiben a polimer molekulatömege kisebb  $M_{krit.}$  értékénél, úgy a P/T komplexek képződése elmarad az alkalmazott tenzid koncentrációtól függetlenül. Emellett Varga és munkatársai azt is megmutatták, hogy a fenti tényezők mellett a polimer térszerkezete is nagy hatással van a kialakuló  $cac$  értékére. [185]



9. ábra A pNIPAm/SDS rendszer lehetséges szerkezeti változásainak szemléltetése a növekvő pNIPAm lánc molekulatömegének és az SDS egyensúlyi koncentrációjának függvényében az LCST felett (a) amennyiben  $M_{koll.} < M_{krit.}$ ; (b) amennyiben  $M_{koll.} > M_{krit.}$ . Az I., II. és III. panel a P/T rendszer szerkezetét szemlélteti a megfelelő molekulatömeg / tenzid koncentráció tartományokban.

pNIPAm mikrogél részecskék precipitációs polimerizációs előállításánál az iniciálást követően vízoldható polimer láncok kezdenek el növekedni a szintéziselegyenben. A növekvő láncok egy kritikus molekulatömegnél vízoldhatatlanná válnak és kollapszálnak ( $M_{koll.}$ ). A bekövetkező kollapszus a precipitációs polimerizáció lejátszódásának szükséges feltétele. Figyelembe véve, hogy egy P/T rendszer  $cac$  értéke erősen függ a polimer molekulatömegétől, a szintézis elegyhez adott tenzid két féle módon befolyásolhatja a precipitációs polimerizáció folyamatát, amit a 9. ábra (a) és (b) paneljén szemléltettek.

A 9. ábra (a) és (b) paneljén a pNIPAm/SDS rendszer  $cac$  értékének a pNIPAm polimer molekulatömegétől ( $M$ ) való függését ( $cac(M)$ ) a folytonos fekete vonal szemlélteti sématiszusan. Az ábrán szaggatott kék vonal mutatja a nagy molekulatömegű pNIPAm polimerekre jellemző konstanst  $cac^\infty$  érték, és a tenzid oldatra jellemző  $cmc$  érték. Az ábrán a fehér háttérrel jelölt régiókban egyedi növekvő polimer láncok találhatók a reakció elegyben, amelyek nem hatnak kölcsön a tenzid molekulákkal (9. ábra I. panel), mivel a tenzid

koncentrációja kisebb, mint az adott polimer molekulatömeg esetén jellemző  $cac$  érték. A szürke háttérrel jelzett régióban, ahol  $M > M_{koll.}$  a kollapszált polimer láncok aggregációjával képződött prekursor részecskék felületén megindul a tenzid molekulák adszorpciója (9. ábra II. panel), amelyek elektrosztatikus stabilitást biztosítanak a kolloid részecskék számára. Végül a piros háttérrel jelzett területen megjelennek a P/T komplexek (9. ábra III. panel), mivel a rendszerben a tenzid koncentrációja meghaladja az adott polimer molekulatömegére jellemző  $cac$  értéket.

A szintéziselegyhez adott tenzid molekulák két féle módon befolyásolhatják a precipitációs polimerizáció folyamatát attól függően, hogy a polimer molekulatömeg, ahol a növekvő polimerlánc kollapszusa bekövetkezik ( $M_{koll.}$ ), kisebb vagy nagyobb, mint az a molekulatömeg, ahol a  $cac$  egyenlővé válik a  $cmc$  értékével ( $M_{krit.}$ ), azaz, hogy a reakció előrehaladása során előbb éri-e el a kollapszushoz szükséges molekulatömeget, vagy a kooperatív tenzid kötődés kezdődik-e meg még a kollapszus előtt. Amint a 9. ábra (a) paneljén látható, amikor  $M_{koll.} < M_{krit.}$  a polimer láncok egészen a  $M_{koll.}$  eléréséig növekedhetnek anélkül, hogy kölcsönhatásba lépnének a tenzid molekulákkal (ezt szemlélteti az ábrán feltüntetett zöld nyíl). Az  $M_{koll.}$  elérésekor a polimer láncok kollapszálnak és prekursor részecskéket képeznek, amelyek felületén az egyedi tenzid molekulák adszorbeálódhatnak (szürke régió; 9. ábra II. panel). Fontos megjegyezni, hogy a szürke régióban bemutatott, a kollapszált pNIPAm prekursor részecskék hidrofób felületén végbemenő tenzidadszorpció alapján véve különböző folyamat a piros régióban megjelenő kooperatív kötődéstől (9. ábra II. és III. panel). Ugyanakkor, amennyiben  $M_{koll.} > M_{krit.}$  a kooperatív tenzid kötődés kezdetét veszi a növekvő polimer lánc kollapszusát megelőzően, amennyiben az elegyhez adagolt felületaktív anyag koncentrációja meghaladja a kollapszált molekulatömegű polimerre jellemző  $cac$  értéket ( $cac_{M_{koll.}}$ ) (ezt szemlélteti a piros nyíl a 9. ábra (b) paneljében). Ebben az esetben a képződő P/T komplexek töltése vízzoldhatóvá teszi az egyedi polimerláncokat és megakadályozza a kollapszust, ezzel együtt pedig a prekursor részecskék és végső soron a mikrogél részecskék képződését is. Ha azonban az alkalmazott tenzid koncentráció kisebb, mint a  $cac_{M_{koll.}}$  nagysága, úgy a növekvő polimer láncok zavartalanul növekedhetnek  $M_{koll.}$  eléréséig (ezt az utat jelöli a zöld nyíl a 9. ábra (b) paneljén).

Végül meg kell említenünk, hogy az  $M_{koll.} < M_{krit.}$  (9. ábra (a) panel) esetben a kollapszált prekursor részecskékben növekedő polimer láncok molekulatömege is eléri a  $cac^\infty$ -hez tartozó molekulatömeget, ami azt jelenti, hogy ezeken a polimer láncokon is megindulhat a tenzid molekulák kooperatív kötődése, amennyiben az alkalmazott tenzid koncentráció meghaladja

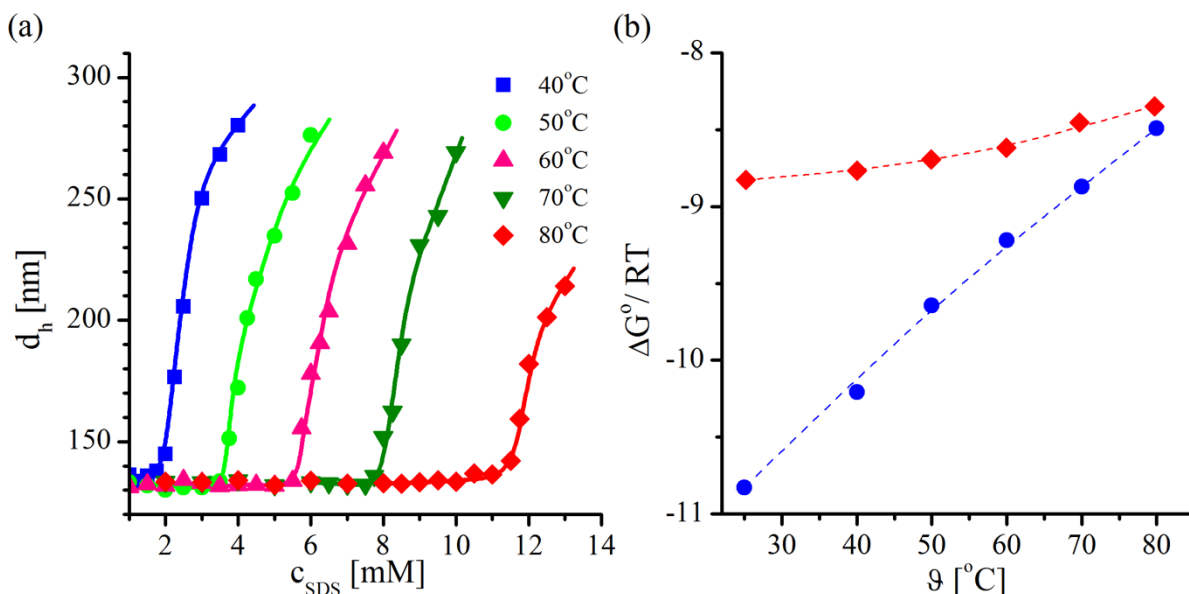
$cac^\infty$ -t. Ennek következménye, hogy a prekursor részecskében növekvő polimer láncok kioldódhatnak a részecskéből. Ez a folyamat ugyanakkor korlátozható, amennyiben a szintézis során képződő prekursor részecskéken belül az egyes polimer láncokat keresztkövjük. Ugyanakkor, amint arra Acciaro és munkatársai is rámutattak, a homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék előállítása során a keresztkött mikrogél részecskék megjelenése több mint egy óra után következik be. [4] Így ebben az esetben komolyan számolni kell a nem megfelelő mértékben keresztkött prekursor részecskék feloldódásával.

2. Amint azt a fentiekben bemutattam, a pNIPAm mikrogél részecskék előállítása során a maximálisan alkalmazható tenzid koncentrációnak a P/T rendszer  $cac$  értéke szab határt. Ugyanakkor köztudott, hogy mind a felületaktív anyag  $cmc$  értéke, mind pedig a P/T kölcsönhatás  $cac$  értéke erősen függ a hőmérséklettől. [186] Gilányi és munkatársai vizsgálatai alapján a pNIPAm/SDS rendszer szobahőmérsékleten mért  $cac$  értéke  $\sim 1$  mM SDS koncentrációnak adódott [180], azonban a pNIPAm mikrogél részecskék előállítása a 60-80 °C hőmérséklet tartományban történik. Így a  $cac$  hőmérsékletfüggése miatt, várhatóan ennél jóval nagyobb tenzid koncentrációk is alkalmazhatók a szintézis során. Ez a megállapítás összhangban van az irodalomban bemutatott munkákkal, ahol egészen  $\sim 7$  mM SDS koncentrációig tölték ki a szintézis során alkalmazott tenzid mennyiségét.

3. Végezetül érdemes megjegyezni, hogy a prekursor részecskék stabilitását az adszorbeálódó tenzid molekulákból adódó felületi töltéstöbblet biztosítja, melynek mennyiségét az adott tenzid adszorpciós izotermája határozza meg. Ionos tenzidek hidrofób felületeken történő adszorpció során monomolekulás réteget alkotnak. Mivel ebben az esetben a monomolekulás telítettségénél ( $\Gamma^\infty$ ) több tenzid molekula nem adszorbeálódhat a részecske felületén, ezért a prekursor részecskék felületének töltéssűrűsége sem növelhető egy bizonyos határon túl, tehát a részecske mérete sem csökkenthető egy bizonyos érték alá. Amennyiben  $\Gamma^\infty$ -t hamarabb érjük el, mint a P/T rendszer  $cac$  értékét, úgy a tenzid molekulák polimer láncokon való megköttődése irrelevánssá válik a mikrogél részecskék méretének szabályozása szempontjából.

*A pNIPAm/SDS kölcsönhatás hőmérsékletfüggésének jellemzése.* Az irodalmi eredmények alapján kijelenthető, hogy az SDS molekulák kooperatív köttődése szobahőmérsékleten, pNIPAm keresztkött és lineáris polimerek esetében is  $\sim 1$  mM SDS koncentrációnál veszi kezdetét. [180, 181] Ugyanakkor a precipitációs polimerizációs reakciókat általában a 60-80 °C tartományban végzik, mivel az alkalmazott APS iniciátor hóbomlása, azaz a polimerizáció elindításához szükséges gyökök generálása ezen a hőmérsékleten történik meg a reakció

lejátszódásához szükséges sebességgel. A szintéziseleget 60-80 °C-os hőmérséklete azonban jelentős hatással lehet mind az alkalmazott tenzid (SDS) *cmc*-jére, mind a pNIPAm/SDS rendszer *cac* értékére. Ezért megvizsgáltam, hogy a SDS *cmc*-je és a pNIPAm/SDS rendszer *cac*-ja milyen hőmérsékletfüggést mutat. A SDS *cmc*-jének meghatározására konduktometriás titrálásokat végeztem. A vizsgált hőmérsékleteken meghatározott *cmc*-ket az 1. táblázatban foglaltam össze.



10. ábra (a) pNIPAm mikrogél részecskék hidrodinamikai mérete öt különböző hőmérsékleten a hozzáadott SDS koncentrációjának függvényében. (b) Az SDS micellaképződésének (♦) és pNIPAm/SDS komplexek kialakulásának (●) standard szabadentalpia változása a hőmérséklet függvényében. Az ábrán látható szaggatott vonalak a jobb átláthatóságot segítik.

A pNIPAm/SDS rendszer *cac*-jának meghatározása azonban több elvi problémát is felvet. Egyrészt, mint a fentiekben bemutattam, a *cac* értéke jelentős polimer molekulatömegfüggést mutat. Másrészt a szintézis során a növekvő polimer lánc keresztkötő monomereket (BA) is tartalmaz, ami szintén befolyásolhatja a *cac* értékét. Ezért annak a legnagyobb tenzid koncentrációnak a meghatározását tűztem ki célul, ahol tenzid még nem hat kölcsön a szintézis során kialakuló polimer láncokkal. Mivel a nagy molekulatömeghez tartozó  $cac^\infty$  érték felel meg annak a legkisebb tenzid koncentrációnak, ahol a P/S kölcsönhatás bekövetkezhet, ezért a *cac* meghatározásához pNIPAm mikrogél részecskéket használtam. A pNIPAm mikrogél részecskék választását az is alátámasztja, hogy a mikrogél részecskék keresztkötő monomereket is tartalmaznak, így azok hatása is figyelembe vehető a P/S kölcsönhatásra.

1. táblázat Az SDS cmc értékei és a pNIPAm/SDS rendszer cac értékei több hőmérsékleten

$\vartheta$ [°C]	25	40	50	60	70	80
<i>cmc</i> [mM]	8,15	8,65	9,30	10,05	11,80	13,15
<i>cac</i> [mM]	1,1	2,0 <sub>5</sub>	3,6	5,5	7,8	11,4

Meg kell azonban jegyezni, hogy a pNIPAm mikrogél/SDS rendszeren mért *cac* értékek számértékben nem biztos, hogy megegyeznek a szintézis elején növekvő polimer láncok esetében tapasztalható *cac* értékekkel. Ugyanakkor jó útmutatást adnak a pNIPAm/SDS rendszer *cac* értékének hőmérséklet függésére.

A pNIPAm/SDS rendszer adott hőmérsékleten mérhető *cac* értékének meghatározásához dinamikus fényszóródás méréseket hajtottam végre, konstans koncentrációjú (50 ppm) kollapszált pNIPAm mikrogél részecskéket tartalmazó vizes diszperzió. A DLS mérések során a mikrogél részecskék méretét ( $d_h$ ) határoztam meg a hozzáadott SDS koncentrációjának függvényében ( $c_{SDS}$ ) különböző hőmérsékleteken. Az eredmények a 10. ábra (a) paneljén láthatók. Ennek alapján elmondható, hogy kicsi SDS koncentrációk mellett a mikrogél részecske mérete konstans volt, azonban egy határérték elérése után a méret gyors növekedésnek indult. A hidrodinamikai méret változása kapcsolatban áll a P/T komplexek megjelenésével, ugyanis a tenzid kötődés következtében a polimer térháló feltöltődik, ami a mikrogél részecske duzzadását váltja ki. Mivel a P/T komplexek megjelenése a *cac*-nél nagyobb tenzid koncentrációknál következik be, a mikrogél részecske hidrodinamikai méretének változása alapján egyszerűen megállapítható a pNIPAm/SDS rendszer adott hőmérsékletre tartozó *cac* értéke. Emellett azt is érdemes megfigyelni, hogy bár a mérések mind a pNIPAm mikrogél részecske LCST értéke fölött történtek, ez nem akadályozta meg az SDS molekulák kooperatív kötődését a részecskéken. A mérés során meghatározott *cac* értékek szintén az 1. táblázatban kerültek összefoglalásra.

A pszeudo-fázisszeparációs modell alapján a micelleképződés és a P/T komplexek kialakulásának hajtóereje ( $\Delta G^0$  – standard szabadentalpia változás) a következőképpen írható fel:

$$\Delta G^0 = RT \ln(x_{cac}/cmc), \quad (4.1.1)$$

ahol  $T$  az abszolút hőmérséklet,  $x_{cac}/cmc$  pedig a *cmc* vagy a *cac* móltörtben kifejezett értéke. A 4.1.1. egyenlettel számolt hajtóerők a 10. ábra (b) paneljén láthatók. Ez alapján elmondható, hogy a hőmérséklet emelkedésével mind a micelleképződés, mind a P/T komplexek

kialakításának hajtóereje csökken. Azonban a micellaképződés hajtóereje jóval kisebb mértékben változik, mint a P/T komplexek képzésére való hajlam. A hőmérséklet emelésének következménye, hogy a micellaképződés, és a P/T komplexek kialakításának hajtóereje egyre kevésbe tér el egymástól, bár a teljes vizsgált hőmérséklet-tartományban a P/T komplexek kialakítása kedvező folyamat marad.

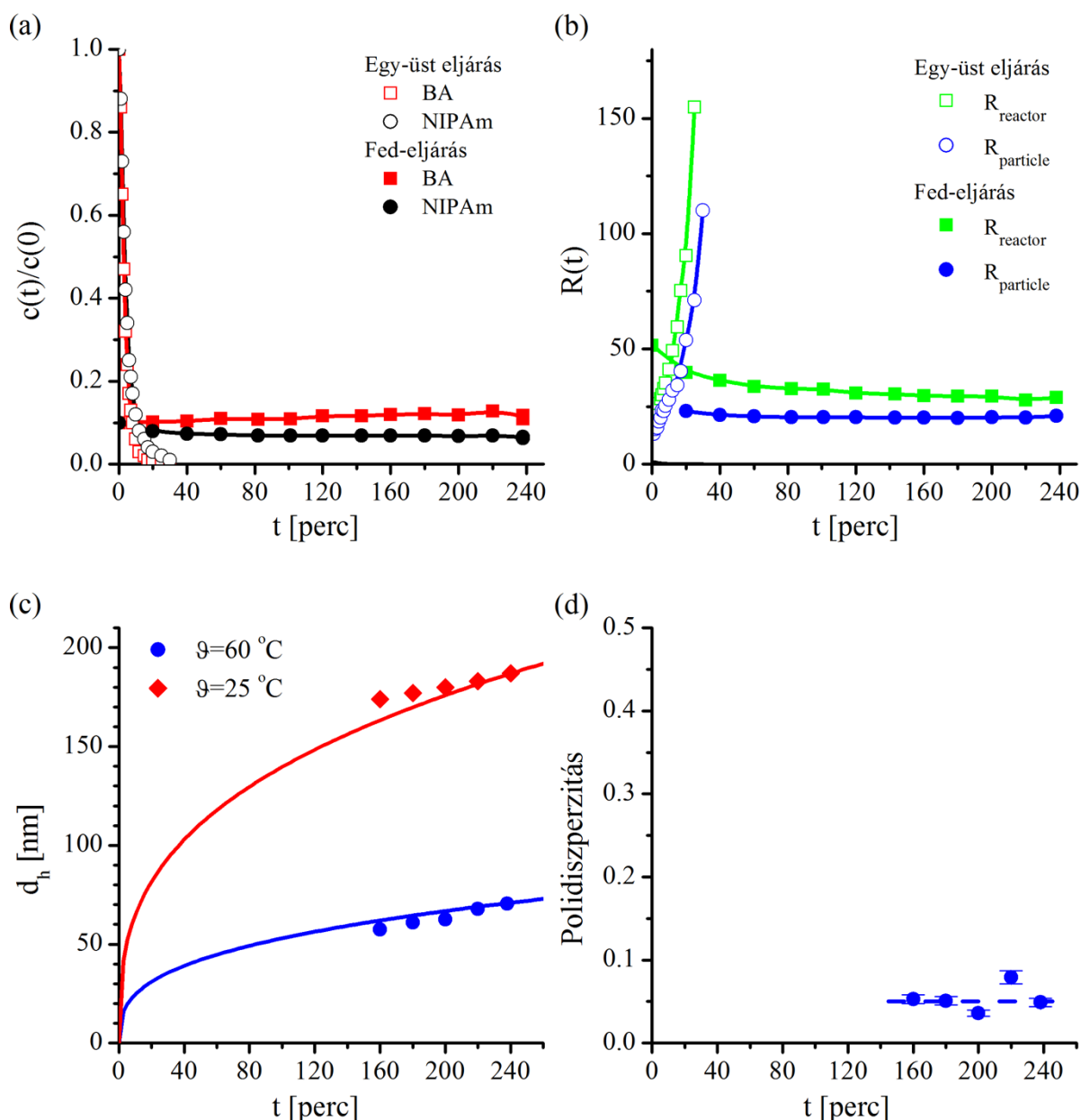
A fentiekben bemutatott eredmények alapján elmondható, hogy a teljes vizsgált hőmérséklet-tartományban lehet számítani a P/T komplexek megjelenésére az SDS koncentrációjának emelésével, amely komoly hatással lehet a precipitációs polimerizáció lejátszódására. Emellett, azonban azt is sikerült megmutatni, hogy a P/T rendszer *cac* értéke erősen hőmérsékletfüggő, így 80 °C -os hőmérsékletén akár 11,4 mM SDS koncentráció is alkalmazható a mikrogél részecskék előállításánál.

*Homogén keresztköttessűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék méretének függése a SDS koncentrációtól.* Mivel Acciario és munkatársai homogén keresztköttessűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék előállításánál csupán 0,65 mM SDS koncentrációt használtak [4], így a felületaktív anyag mennyiségének növelése a szintéziselegyen jelentősen befolyásolhatja az előállított mikrogél részecskék végső méretét. Így munkám következő lépésében az Acciario és munkatársai által kifejlesztett eljárást felhasználva (fed-eljárás), elvégeztem egy szintézist, amely során a SDS koncentrációját 10 mM-ra növeltem, ami csak kis mértékben marad a pNIPAm/SDS rendszer 80 °C-on mérhető *cac* értéke alatt (11,4 mM). A megemelt tenzid koncentrációnak köszönhetően a polimerizációs reakció folyamán keletkező prekursor részecskék többlet felületi töltésűsűrűséget nyernek, így az előállított részecske méretének nagymértékű csökkenésére lehet számítani az irodalmi adatokkal összevetve. A négy órás szintézis során folyamatos monomeradagolást valósítottam meg, annak érdekében, hogy az előállított pNIPAm mikrogél részecskék homogén keresztköttessűrűség-eloszlással rendelkezzenek. A monomerek koncentrációjának nyomon követése, illetve a keletkező részecskék méretének kinetikai vizsgálata érdekében húsz percenként mintát vettem a reakció elegyből. A monomerek koncentrációját, a részecskéktől és egyéb oligomerektől való elválasztás után, *HPLC-UV* módszerrel mértem meg, illetve a szobahőmérsékleten tisztított részecskék hidrodinamikai méretét dinamikus fényszóródás méréssel 25 és 60 °C-on is meghatároztam. A fenti vizsgálatokból nyert eredményeket a 11. ábrán foglaltam össze.

Ahogy az a 11. ábra (a) paneljéről leolvasható, a fed-eljárás során a monomerek mennyisége a reaktorban változatlan a négy órás reakcióidő alatt, szemben az egy-üst eljárással, ahol a monomerek mennyisége meredeken csökken és negyven perc alatt teljesen elfogynak a



reakcióelegyből. A monomerek fogyáshoz hasonlóan a fed-eljárás esetén a monomerarány mind a reakcióelegyben, mind pedig a növekvő részecskében gyakorlatilag változatlan, amíg az egy-üst eljárás esetében közel egy nagyságrendet változik a monomerek elfogyásáig. A fenti eredmények világosan megmutatják, hogy a polimerizációs reakció sikeresen végbement és a fed-eljárás felhasználásával 10 mM SDS felületaktív anyag jelenlétében is sikeresen lejátszódott a reakció. Ugyanakkor, a monomerek mennyiségének alakulása a szintézis során nem szolgáltat információt a mikrogél térhálók kialakulásáról. Így annak vizsgálatára, hogy a reakció előrehaladása folyamán mikor keletkezik permanens módon keresztkötött polimer térháló meghatároztam a mikrogél részecskék hidrodinamikai méretét egy-egy hőmérsékleten, az *LCST* felett és alatt. A mikrogél részecskéket a mérés előtt több alkalommal tisztítottam centrifugálással szobahőmérsékleten (ülepítettem, majd a felülúszó eltávolítása után a leülepedett részecskéket tiszta vízben diszpergáltam). A tisztított mikrogél részecskék hidrodinamikai átmérőjét dinamikus fényszóródás méréssel határoztam meg. A vizsgálatból nyert eredményeket a 11. ábra (c) és (d) paneljén ábrázoltam és ezek alapján elmondható, hogy a reakció eredményeként kis polidiszperzitású  $70,0 \pm 0,5$  nm átmérőjű mikrogél részecskék keletkeztek. A 11. ábra (c) paneljén a kinetikai minták hidrodinamikai méretének változását ábrázoltam a reakcióidő függvényében, amely alapján Acciario és munkatársai megfigyelésének megfelelően a permanens módon keresztkötött mikrogél részecskék keletkezése ebben az esetben is jelentős idő eltelte után volt megfigyelhető. Ugyanakkor 10 mM SDS jelenlétében a keresztkötött mikrogél részecskék keletkezéséhez szükséges idő majdnem három óra volt, szemben az Acciario és munkatársai által megfigyelt kilencven perccel. [4] Ez a meglepő eredmény valószínűleg a mikrogélek tisztítására felhasznált módszerrel van összefüggésben, ugyanis amíg Acciario és munkatársai hígított tisztítatlan szintéziselegyet használtak a méret meghatározására, addig esetemben a centrifugálás során a mikrogélek ülepedésének feltétele egy minimális részecskeméret elérése volt.



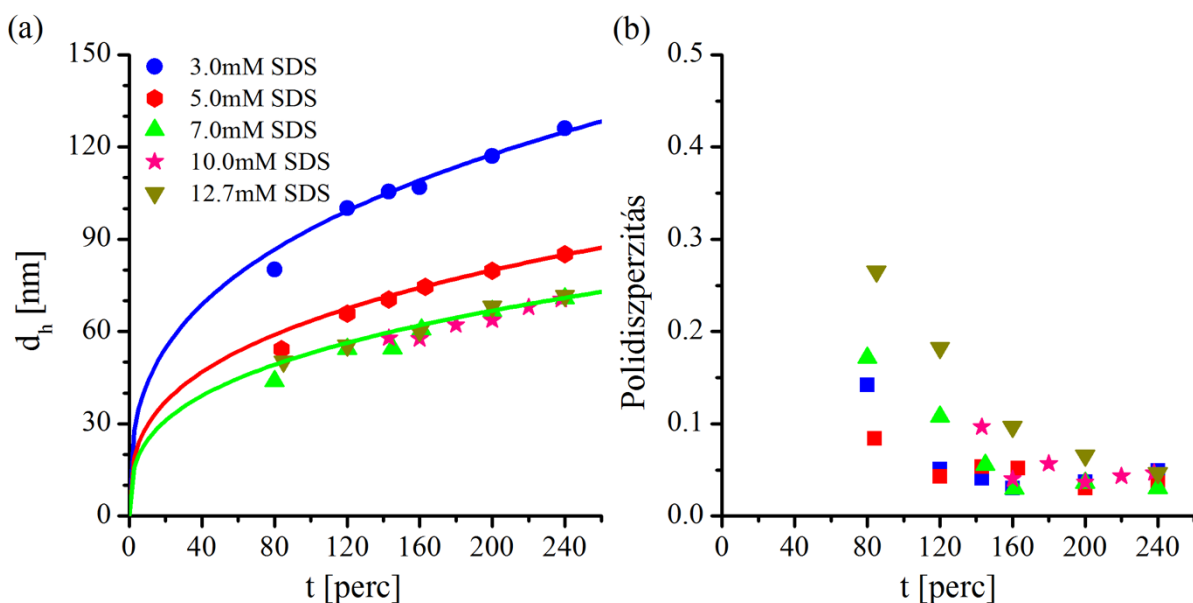
11. ábra (a) az el nem reagált monomerek relatív koncentrációja a reakció előrehaladásának függvényében ( $\vartheta=80^\circ\text{C}$ , XL 20, a kezdeti teljes monomerkoncentráció az egy-üst eljárás során 130 mM, míg a fed-eljárás során 13 mM volt) (b) a monomerkoncentrációk aránya a reaktorban, illetve a növekvő polimer láncban (2.5.1.2. egyenlet) a reakció előrehaladásának függvényében. (c) A kinetikai minták tisztítása után a mikrogél részecskék hidrodinamikai mérete és (d) polidiszperzitása a reakcióidő függvényében. Az (a), (b) és (c) panel esetében az egyes mérésekhez tartozó hibák kisebbek, mint az ábrázolt pont mérete, így az ábrán nem kerültek feltüntetésre. A (c) panel esetében a folytonos vonalak a 240 perces minta hidrodinamikai méretének felhasználásával modellszámolások alapján becült hidrodinamikai méret változást mutatják a reakcióidő függvényében (a modellszámolás során feltételeztem, hogy a hidrodinamikai méret arányos a monomerek konverziójával, ami egyenesen arányos a reakcióidővel).

A mikrogél részecskék keletkezésének kinetikai vizsgálata megmutatta, hogy a reakció során kis polidiszperzitású mikrogél részecskék keletkeznek. Annak eldöntésére, hogy az előállított mikrogél részecskékben a reakció előrehaladtával mikor alakul ki a végső kereszt kötött struktúra egyszerű modellszámításokat végeztem. A számolások során feltételeztem, hogy a részecskék szerkezete a szintézis során változatlan, továbbá, hogy a részecskék térfogata a reakcióidő lineáris függvénye (könnyen belátható, hogy a fed-eljárás esetén az utóbbi modellfeltevés megvalósul). Referencia állapotnak az előállított mikrogél részecskék végső méretét használtam. A mikrogél részecskék modell által jósolt és kísérleti méreteit a 11. ábra (c) paneljén ábrázoltam, amely alapján megállapítható, hogy a reakcióidő csökkenésével egyre nagyobb a számolt és a mért értékek közötti eltérés mind duzzadt, mind pedig kollapszált állapotban. Az eltérés lehetséges magyarázatául a polimerizáció során folyamatosan növekvő kereszt kötés-sűrűség szolgálhat.

Az iniciálást követően növekedésnek induló, majd a kritikus molekulatömeget elérő és így kollapszáló egyedi polimer láncokból aggregációval keletkezik a prekursor részecske (~1000 iniciált polimer lánc/prekursor részecske). [187] Az egyedi polimer láncoknak azonban időre van szüksége, hogy egymással reagálva kereszt kötéseket hozzanak létre a prekursor részecskén belül, így kialakítva a permanens mikrogélt. A hagyományos egy-üst eljárás során pár perc után megjelennek a reakció elegyben a permanens módon kereszt kapcsolt mikrogél részecskék, mivel a BA kereszt kapcsoló szer mennyisége jóval nagyobb a prekursor részecskékben (a BA nagyobb reakciósebességének köszönhetően) és így hamarabb kialakulnak az egyedi polimer láncok közötti kereszt kötések is. Ezzel szemben a fed-eljárás esetében a kialakuló prekursor részecskék kereszt kötő szer tartalma alacsonyabb, emiatt az egyedi polimer láncok közötti kereszt kötések kialakításához is több időre van szükség. Amennyiben a mikrogél részecskét még azelőtt hagyjuk megduzzadni, hogy a fent említett kereszt kötések kialakulnának, ebben az esetben a polimer térhálóban levő nem kereszt kötött egyedi láncok kioldódnak a gombolyagból a tisztítás során. Így amikor a tisztított mikrogél részecskék kollapszált méretét meghatározzuk az kisebb lesz az elméletileg várt értéknél. Ezt a magyarázatot a duzzadt mikrogél részecskék elméleti és kísérleti mérete közötti eltérés is alátámasztja, ugyanis a kevésbé kereszt kötött mikrogél részecskék nagyobb duzzadásra képesek és így nagyobb méretűnek tűnnek, mint a változatlan szerkezetet (kereszt kötés-sűrűséget) feltételező lineáris növekedési modell által jósolt értékek.

A kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy a fed-eljárás során a SDS koncentrációjának 10 mM-ra való növelése majdnem egy nagyságrend csökkenést okozott az előállított homogén

kereszt kötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék méretében az Acciario és munkatársai által 0,65 mM tenzid jelenlétében elvégzett szintézis eredményével összevetve.



12. ábra Különböző felületaktívanyag-tartalom mellett elvégzett szintézisek eredményeül keletkező mikrogél részecskék (a) hidrodinamikai mérete (60 °C) és (b) polidiszperzitás értékeik a reakcióidő függvényében ábrázolva. A kinetikai méret változásának meghatározására a szintéziselegetből vett mintákat tisztítás nélkül használtam fel.

A fenti kísérlet jól megmutatta, hogy a homogén kereszt kötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék mérete egyszerűen csökkenthető az SDS koncentrációjának növelésével. Ugyanakkor felvetődik a kérdés, hogy hogyan változik az előállított mikrogél részecskék mérete a tenzid koncentrációjának a függvényében és hogy meddig csökkenthető a részecskeméret a SDS koncentrációjának növelésével a szintéziselegetben. Ezért munkám következő lépésében négy további fed-eljárás alapuló szintézist végeztem el. A szintézisek körülményei mindenben megegyeztek a fentiekkel (80 °C, 4 óra), csupán az alkalmazott felületaktív anyag mennyiségét változtattam. Az alkalmazott SDS koncentrációkat úgy választottam meg, hogy egyenletesen lefedjék a 0,65 – 12.7 mM SDS tartományt, amelynek kezdőpontja az Acciario és munkatársai által használt tenzid koncentráció, legmagasabb értéke pedig kicsivel nagyobb, mint a pNIPAm/SDS rendszerre 80 °C -on megállapított  $cac_{80^\circ C}$  érték (11,4 mM).

A szintézisek során húsz percenként mintát vettem a reakcióelegetből. A kinetikai mintákat hagytam szobahőmérsékletűre hűlni, majd tisztítás nélkül százszorosán hígított minták segítségével meghatároztam a mikrogél részecskék kollapszált méretét (60 °C). Az eredményül kapott hidrodinamikai átmérők és polidiszperzitás értékek a 12. ábra (a) és (b) paneljein

láthatók. Ezek alapján megállapítható, hogy bár a mikrogél részecskék keletkezése megfigyelhető már nyolcvan perccel az iniciálás után is, a reakciónak ebben a szakaszában még rosszul definiált, nagy polidiszperzitású részecskék keletkeznek. A kis polidiszperzitású mikrogél részecskék kialakulásához további harminc-hatvan perc szükséges. A hidrodinamikai méreteket az SDS koncentráció függvényében vizsgálva elmondható, hogy a változás nem mutat szigorúan monoton jelleget, hanem 7 mM SDS koncentráció felett konstanssá válik ( $70,0 \pm 1,0$  nm).

Érdekes módon, a mikrogél részecskék keletkezése megfigyelhető 12,7 mM SDS koncentráció alkalmazása esetén is, pedig ez a tenzid koncentráció meghaladja a  $cac_{80^\circ C}$  értéket. Erre a megfigyelésre két lehetséges magyarázat is adódik: (1) meglehet, hogy a polimerizációs reakció kezdetén képződő lineáris polimer láncok  $cac$  értéke magasabb, mint a kész pNIPAm mikrogél részecskék felhasználásával meghatározott érték; (2) lehetséges, hogy a képződő polimer láncokon megkötődő SDS mennyisége a  $cac_{80^\circ C}$  értéke alá csökkentette az SDS egyensúlyi koncentrációját, amelynek következtében kezdetét veheti a polimer láncok kollapszusa és a prekursor részecskék képződése. Annak megállapítására, hogy melyik eset valósulhat meg, meghatároztam az egyes szintézisekhez tartozó kitermeléseket. A kitermelés  $76 \pm 3\%$ -nak adódott függetlenül a szintézis során alkalmazott SDS mennyiségétől. Amennyiben a (2) eset valósulna meg a szintézis során, úgy az SDS koncentrációjának  $cac_{80^\circ C}$  érték fölé növelésének a kitermelés drasztikus csökkenését kellene okoznia. Mivel a kitermelés csökkenése nem észlelhető a legnagyobb alkalmazott tenzid koncentráció esetében sem, megállapíthatjuk, hogy valószínűleg a polimerizációs reakció kezdetén képződő lineáris polimer láncok  $cac$  értéke magasabb, mint a kész pNIPAm mikrogél részecskék felhasználásával meghatározott érték. Ezt a hipotézist erősíti Gilányi és munkatársainak megfigyelése is, amely során kétlépcsős SDS kötődést figyeltek meg nagy keresztmetszékű mikrogél részecskék esetében. [180] A kétlépcsős kötődés első lépcsőjében a polimer külső héjában található keresztmetszék gyakorlatilag nem tartalmazó polimer láncokon indul meg a tenzid molekulák kooperatív kötődése, majd a tenzid koncentrációját tovább növelve a második lépcsőben a keresztmetszékben gazdag belső magban folytatódik a folyamat. A második lépcsőben, magasabb SDS koncentrációnál meginduló tenzid kötődés összhangban van azzal a megállapítással, hogy a BA tartalom növekedése magasabb koncentrációk felé tolhatja el a  $cac$  értékét.

Végezetül, a szintézisek során kapott mikrogél részecskék kollapszált méretét megvizsgálva, megállapíthatjuk, hogy az SDS részecske méretre gyakorolt maximális hatását már 7 mM SDS

jelenlétében elértem ( $\sim 70$  nm) és a tenzid mennyiségének növelése nem okozott további méret csökkenést. Ugyanakkor a 7 mM SDS koncentráció a  $cac_{80^\circ C}$  és a  $cmc_{80^\circ C}$  érték alatt van, tehát a részecske méretének csökkentése szempontjából egyiknek sem lehet meghatározó szerepe. Amennyiben mégis szeretnénk kisebb homogén kereszt kötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskéket előállítani, úgy a szintézis idejének 160 percre való redukálásával további 10 nm-el csökkenthető a mikrogél részecskék átmérője, amely egyben az ezzel a módszerrel előállítható minimális méretet is jelenti.

*A prekursor részecskék stabilitásának modellezése a tenzid koncentrációjának függvényében.*  
Munkám következő lépésében egy egyszerű modellt dolgoztam ki annak leírására, hogy hogyan változik a mikrogél részecskék mérete az alkalmazott SDS koncentráció függvényében. A modell a prekursor részecskék képződésének általánosan elfogadott fizikai modelljén alapszik: eszerint a reakció inicializálását követően a növekedő polimer láncok kezdetben vízdoldhatók, azonban egy kritikus hossznál vízdoldhatatlanná válnak és kollapszálnak. A kollapszált polimer láncok nem rendelkeznek kolloid stabilitással, így aggregálnak. Az aggregáció addig folytatódik, amíg a kialakuló prekursor részecskék felületi töltéssűrűsége elégendően nagyá nem válik a prekursor részecske stabilizálásához (9. ábra II. panel).

A *DLVO*-elmélet alapján egy elektrosztatikusan stabilizált kolloid rendszer stabilitását a részecskék között ható vonzó van der Waals erők és a részecskéket körülvevő elektromos kettősrétegek taszításának eredője határozza meg. Míg a részecskék között ható van der Waals erő nagysága csak kis mértékben függ a részecskék méretétől (átlagos méretű kolloid részecskéket feltételezve), addig az elektrosztatikus taszítás nagysága jelentősen változik a részecskék felületén kialakuló felületi töltéssűrűséggel és a rendszer ionerősségével. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy konstans ionerősség mellett, a rendszer stabilitásának változásáért elsősorban a felületi töltéssűrűség megváltozása a felelős.

Gyakorlati szempontból ez azt jelenti, hogy amennyiben a rendszerhez adott tenzid mennyisége jelentősen meghaladja az alkalmazott iniciátor mennyiségét, úgy az iniciátor molekulák bomlásából származó ionerősség változás elhanyagolható, illetve a vizsgált tenzid koncentráció tartományban (3,0-12,7 mM) az ionerősség gyakorlatilag konstansnak tekinthető, akkor a modell számítások során a képződő prekursor részecskék stabilitásának a feltétele, hogy a töltött csoportok felületi többlete elérjen egy kritikus értéket a prekursor részecskén ( $\Gamma_{Ch.Stab.}$ ).

A modell kidolgozása során azt is feltételeztem, hogy a polimerizáció iniciálása pillanatszerűen bekövetkezik, így a szintéziselegyen azonos hosszúságú polimer láncok növekednek, melyek kollapszusa egyszerre, egy adott monomerkonverziónál (polimerizációs foknál) következik be,

amelyet kifejezhetünk a kollapszált polimer láncok térfogatitörtjével ( $\Phi_{koll.}$ ). Egy további modellfeltevés volt, hogy a kollapszált polimer láncok aggregációjával kialakuló prekursor részecskék jóval gyorsabban keletkeznek, mint amilyen gyorsan a stabil prekursor részecskék további növekedése lejátszódik. Így a kollapszált polimer láncok ( $\Phi_{koll.}$ ) és a stabil prekursor részecskék térfogatitörtje a szintéziselegyenben azonosnak tekinthető. Végül feltételeztem, hogy a tenzid molekulák adszorpciója a prekursor részecskék felületén leírható egy Langmuir-izotermával.

A fenti feltevéseket alkalmazva, a következő egyenletet kaptam a stabil prekursor részecskék sugarának ( $R_{SPP}$ ) tenzid koncentrációtól ( $c_{SDS}$ ) való függésére:

$$c_{SDS} = \frac{\Gamma_S}{K_T(\Gamma_0 - \Gamma_S)} + \frac{3\Phi_{koll.}}{R_{SPP}} \Gamma_S, \quad (4.1.2)$$

ahol  $K_T = \exp(-\Delta G^0/RT)$  a tenzidadszorpció egyensúlyi állandója,  $T$  a hőmérséklet,  $\Delta G^0$  a tenzidadszorpció hajtóereje,  $\Gamma_0$  a tenzid adszorpció maximuma, míg  $\Gamma_S$  a tenzid molekulák felületitöbblete adott SDS koncentráció esetén a prekursor részecskék felületén. A 4.1.2. egyenletet átrendezve, a következő összefüggést kapjuk:

$$\Gamma_S = \frac{c_{Ini.,aq.}}{3\Phi_{koll.}} (R_{Max.} - R_{SPP}) = \frac{c_{Ini.,SPP}}{3} (R_{Max.} - R_{SPP}), \quad (4.1.3)$$

ahol  $c_{Ini.,aq.}$  az effektív iniciátor koncentráció a szintéziselegyenben (azon iniciátor molekulák koncentrációja a szintéziselegyenben, amelyek hozzájárulnak a stabil prekursor részecskék kialakulásához),  $c_{Ini.,SPP}$  az effektív iniciátor koncentráció a stabil prekursor részecskék térfogatára vonatkoztatva, illetve  $R_{Max.}$  a stabil prekursor részecskék sugara a felületaktív anyagot nem tartalmazó szintéziselegyenben. A 4.1.2. egyenlet jobb oldalának első tagja megadja az SDS egyensúlyi koncentrációját a szintéziselegyenben, míg a második tag a prekursor részecskék felületén adszorbeált tenzid mennyiségét írja le egységnyi térfogatban. Végezetül, az iniciátor molekulák felületi többletét ( $\Gamma_{Ini.}$ ) a prekursor részecskék felületén a következő egyenlet írja le:

$$\Gamma_{Ini.} = \frac{c_{Ini.,aq.}}{3\Phi_{koll.}} R_{SPP} = \frac{c_{Ini.,SPP}}{3} R_{SPP}. \quad (4.1.4)$$

Mivel a felületaktív anyagot nem tartalmazó szintéziselegyenben minden töltés az iniciátor molekulák bomlásából származik, így erre az esetre felírva a 4.1.4. egyenletet, a stabil

prekurzor részecskék keletkezéséhez szükséges felületi töltéstöbblet ( $\Gamma_{Ch.Stab.}$ ) a következő egyenlettel adható meg:

$$\Gamma_{Ch.Stab.} = \frac{c_{Ini.,aq.}}{3\Phi_{koll.}} R_{Max.} = \frac{c_{Ini.,SPP}}{3} R_{Max.} \quad (4.1.5)$$

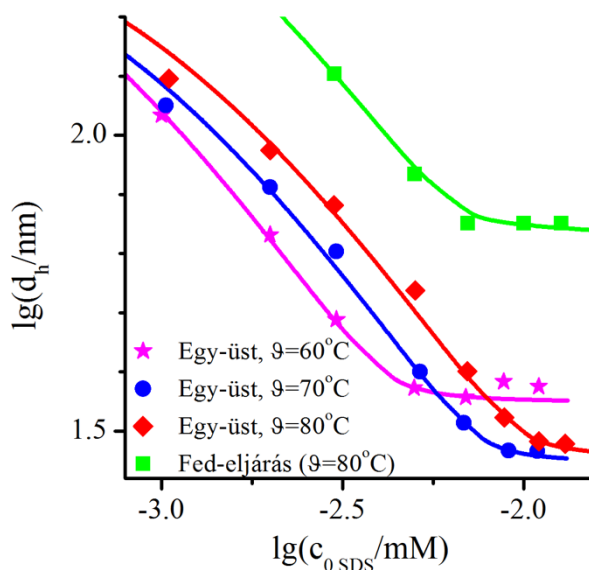
A fenti egyenleteket alkalmazva kiszámítható a stabil prekurzor részecskék sugara ( $R_{SPP}$ ) a szintéziselegyhez adott tenzid koncentrációjának ( $c_{SDS}$ ) a függvényében. További részletek a fenti egyenletekkel és a számításokkal kapcsolatban a Függelék 7.3. pontjában található.

A mikrogél részecskék végső kollapszált mérete ( $d_h$ ) meghatározható amennyiben feltételezzük, hogy a monomerek mikrogél részecskébe való beépülésének hatékonysága független a tenzid koncentrációtól, azaz a végső kollapszált mikrogél részecskék térfogattörtje a reakcióelegyben független az alkalmazott tenzid mennyiségétől. Figyelembe véve, hogy a kollapszált polimer láncok térfogattörtje ( $\Phi_{koll.}$ ) szintén független az SDS koncentrációjától ( $c_{SDS}$ ), megállapítható, hogy  $\Phi_{koll.}$ , illetve a végső méretű kollapszált mikrogél részecskék térfogataránya szintén független a szintéziselegyhez adott tenzid koncentrációjától ( $c_{SDS}$ ). Amennyiben ezt az arányt meghatározzuk, úgy a mikrogél részecskék végső kollapszált mérete ( $d_h$ ) kiszámítható a stabil prekurzor részecskék sugarából ( $R_{SPP}$ ) bármilyen SDS koncentráció esetében.

A modell – egyszerűségének ellenére – hat paramétert tartalmaz: (1) a stabil prekurzor részecskék képződéséhez szükséges felületi töltéstöbblet ( $\Gamma_{Ch.Stab.}$ ), (2) az effektív iniciátor koncentrációt a szintéziselegyben (amely, azon iniciátor molekulák koncentrációja, amelyek hozzájárulnak a stabil prekurzor részecskék kialakulásához;  $c_{Ini.,aq.}$ ), (3) az effektív iniciátor koncentrációt a stabil prekurzor részecskék térfogatára vonatkoztatva ( $c_{Ini.,SPP}$ ), (4) a tenzidadszorpció hajtóerejét ( $\Delta G^0$ ), (5) az SDS telítési adszorbeált mennyiségét ( $\Gamma_0$ ), illetve (6) a végső mikrogél részecskék és a stabil prekurzor részecskék térfogatarányát ( $V_{Fin.,MG}/V_{SPP}$ ), amely helyettesíthető a felületaktív anyagot nem tartalmazó kollapszált mikrogél részecskék névleges végső méretével ( $d_{Fin.,0}$ ). Fontos megjegyezni, hogy  $d_{Fin.,0}$  névleges méret, amely csupán egy egyszerű illesztési paraméter és a modell kis ionerősségeknél tapasztalható pontatlansága miatt nem egyezik meg a tenzidet nem tartalmazó szintéziselegyben készült kollapszált mikrogél részecskék valóságos méretével. A modell illesztés megbízhatóságának növelése érdekében további három, az egy-üst eljárás alapján alapuló szintézissorozatot végeztem, amelyek során a tenzid koncentrációjának változtatása mellett (1,0-13,0 mM) a szintézis



hőmérsékletét is variáltam (60, 70 és 80 °C), míg minden más paramétert (a monomerek és az iniciátor koncentrációját) változatlanul hagytam.



13. ábra Különböző mennyiségű SDS jelenlétében készült mikrogél részecskék végső kollapszált hidrodinamikai mérete. A mikrogél részecskék előállítására fed-eljárást (■) és egy-üst eljárást (80 °C – ◆; 70 °C – ●; 60 °C – ☆) egyaránt alkalmaztam. A folytonos vonalak a kísérleti adatokra a 4.1.2. – 4.1.5. egyenletek alapján illesztett modellszámítások eredményei.

A kísérletek eredményeül kapott kollapszált részecskék mérete látható a 13. ábrán. Az eredmények alapján megállapítható, hogy függetlenül a szintézis módjától (egy-üst vagy fed-eljárás) és a szintézis hőmérsékletétől a kollapszált mikrogél részecskék mérete konstanssá vált a tenzid koncentrációjának növelésével. A 60 °C-on elvégzett egy-üst eljárás során a kollapszált részecskék minimális mérete a konstans régióban  $37,0 \pm 1,0$  nm volt. A reakcióelegy hőmérsékletét 70 °C -ra emelve a részecskék méretének további csökkenése volt megfigyelhető ( $29,3 \pm 0,5$  nm), amely érték a szintézis hőmérsékletének további emelésével (80 °C) már nem csökkent tovább ( $30,1 \pm 0,5$  nm). Különösen érdekes eredménye a kísérletsorozatnak, hogy a 60 °C-on, 11 mM SDS jelenlétében elvégzett szintézis során is változatlan kitermeléssel keletkeztek a mikrogél részecskék, dacára annak, hogy a 11 mM SDS koncentráció kétszerese a pNIPAm/SDS rendszerre 60 °C-on mért kritikus aggregációs koncentrációnak ( $c_{ac60^\circ C} = 5,5$  mM). Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy a képződő polimer láncok előbb (az  $M_{koll.}$  elérésekor) kollapszálnak mint ahogy elérnék az SDS kötéshez szükséges minimális molekulatömeget ( $M_{krit.}$ ), majd ezt követően a kollapszált polimer láncok a prekursor részecskékben a nagy BA tartalomnak köszönhetően keresztköteket alakítanak ki (9. ábra (a) panel) mielőtt a növekvő polimer láncok kioldódása bekövetkezhetne a tenzid kötődés

következtében. Egy másik lehetséges magyarázat a tapasztaltakra, hogy a kész mikrogél részecskéken meghatározott *cac* érték a növekvő polimer láncok nagy BA tartalma miatt drasztikusan eltolódik a nagyobb SDS koncentrációk irányába.

A 13. ábra alapján az is megállapítható, hogy a mikrogél részecskék mérete – a konstans régió elérése előtt – minden esetben gyorsan csökken a felületaktív anyag koncentrációjának növekedésével. A méret csökkenése minden esetben közel azonos meredekséggel történik (-0,70), amely jó egyezést mutat a Wu és munkatársai által meghatározott értékkel (-0,71). [131] Az ábra alapján az is megállapítható, hogy azonos tenzid koncentráció esetén, de különböző szintézishőmérsékleteken az előállított mikrogél részecskék kollapszált mérete a hőmérséklet csökkenésével csökken. Elsőre ránézésre ez az eredmény meglepő lehet, hiszen korábban Virtanen és munkatársai éppen ennek az ellenkezőjét figyelték meg. [126-128] Ugyanakkor ők a mikrogél részecskék előállítása során nem adtak tenzidet a szintéziselegyhez. Annak igazolására, hogy a részecskeméret hőmérsékletfüggésének eltérést valóban a felületaktív anyag jelenléte okozza a szintézis során, elvégeztem további három szintézist különböző hőmérsékleteken, de ezúttal a szintéziselegyhez nem adtam tenzidet. A szintézisek eredményei megerősítették a Virtanen és munkatársai által tenzid mentes közegben mért eredményeket, hiszen a kollapszált mikrogél részecskék mérete ebben az esetben a hőmérséklet emelkedésével csökkenő tendenciát mutatott ( $d_{h,80^{\circ}C}=270\pm 2$  nm,  $d_{h,70^{\circ}C}=328\pm 4$  nm,  $d_{h,60^{\circ}C}=419\pm 5$  nm).

Ezek után megvizsgáltam, hogy részecskeméret tenzid koncentrációtól való függése illeszthető-e a fentiekben bemutatott modellel segítségével a különböző szintézis sorozatok esetén. Az illesztés során az illesztési paraméterek számának csökkentése érdekében a kollapszált mikrogél részecskék és a vizes fázis határfelületét, mint olaj/víz határfelületet kezeltem, továbbá az SDS molekulák felületi adszorpció maximumának ( $\Gamma_0$ ) leírására egy irodalmi értéket használtam. Mivel a modellfeltevések szerint a stabil prekursor részecskék keletkezése akkor következik be, amikor a felületi töltéstöbblet eléri egy kritikus értéket ( $\Gamma_{Ch.Stab.}$ ), ezért minden adatsor esetében azonos  $\Gamma_{Ch.Stab.}$  értéket használtam az illesztések során. Tovább egyszerűsítettem az illesztést a tenzidadszorpció hajtóerejének ( $\Delta G^0$ ) konstans értéken tartásával. A fentiek mellett azonos effektív iniciátor koncentrációt ( $C_{Ini.,SPP}$ ) (a stabil prekursor részecske térfogatára vonatkoztatott érték) használtam minden adatsor esetében. Itt azonban meg kell említenem, hogy mivel ez a paraméter ( $C_{Ini.,SPP}$ ) erős korrelációt mutat a stabil prekursor részecske sugarával ( $R_{SPP}$ ) és a zéró tenzid koncentrációhoz tartozó névleges kollapszált részecske mérettel ( $d_{Fin.,0}$ ), ezeknek a paramétereknek az illesztett értékei fizikailag

értelmetlen mennyiségek, így a továbbiakban a kiértékelés folyamán nem tárgyalom őket. Az illesztési paramétereket a 2. táblázatban foglaltam össze.

2. táblázat A végső kollapszált mikrogél részecske változásának modellezése során alkalmazott illesztési paraméterek az alkalmazott felületaktív anyag mennyiségének függvényében A model illesztése során használt paraméterek

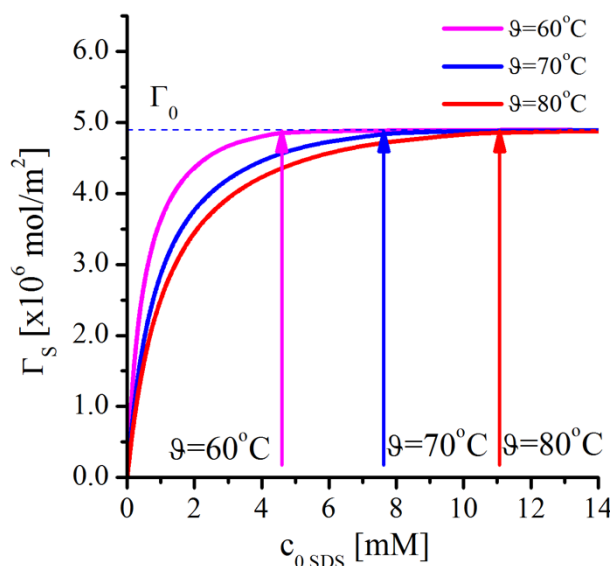
	$\vartheta$ [°C]	$\Gamma_0$ [mol/m <sup>2</sup> ]	$\Delta G^0$ [kJ/mol]	$c_{Ini,aq}$ [mM]	$\Gamma_{Ch,Stab}$ [mol/m <sup>2</sup> ]	$c_{Ini,SPP}$ [mM]	$d_{Fin,0}$ [nm]
Fed-eljárás	80			0,74			310
Egy-üst eljárás	60	4,9x10 <sup>-6</sup>	-43,4	0,50	5,5 x10 <sup>-6</sup>	330	162
	70	(Rögzített érték)		0,90		(Rögzített érték)	132
	80			1,16			128

A modell illesztések azt mutatták, hogy a kísérleti adatok kezdeti meredekségét gyakorlatilag a felületaktív anyag adszorpciójának hajtóereje határozza meg. A modell egyszerűségének ellenére a kapott hajtóerő jó egyezést mutatott az irodalomban felelhető olaj/víz határfelületre meghatározott értékkel (-37 kJ/mol). Az irodalmi és kísérleti hajtóerő közötti eltérésre magyarázat lehet, hogy a modell feltevései között szerepelt a növekvő felületaktív anyag mennyiségével változó ionerősség hatásának az elhanyagolása. Ugyanakkor a növekvő ionerősség az ionos tenzidek adszorpcióját elősegíti, így a látszólagos hajtóerő értékét növeli.

A modell illesztések másik eredménye, hogy a nagy tenzid koncentrációknál kísérletileg észlelt részecskeméret plató csak abban az esetben jelent meg az illesztésben, hogyha a stabil prekursor részecskék keletkezéséhez szükséges felületi töltéstöbblet ( $\Gamma_{Ch,Stab}$ ) meghaladta a felületaktív anyag monomolekulás telítési adszorbeált mennyiségét ( $\Gamma_0$ ). Az illesztett görbe konstans régiójának helyzete meglehetősen érzékeny volt az illesztési paraméterek megváltozására. A  $\Gamma_{Ch,Stab}$  szerepének megértéséhez, tisztában kell lenni azzal, hogy a prekursor részecskék méretének csökkenésével együtt csökken a részecskében az aggregálódott polimer láncok mennyisége és ezzel együtt az iniciátor molekulákból származó töltések száma is. A stabil prekursor részecskék keletkezéséhez hiányzó töltéseket (a  $\Gamma_{Ch,Stab}$  eléréséhez) a szintéziselegyhez adagolt tenzid ionok adszorpciójából kell pótolnia a rendszernek. Figyelembe véve, hogy a tenzid maximális felületi többletkoncentrációját ( $\Gamma_S$ ) a felületaktív anyag monomolekulás telítési adszorbeált mennyisége ( $\Gamma_0$ ) korlátozza, az iniciált polimer láncokból származó felületi töltéstöbblet nem csökkenhet egy adott érték alá ( $\Gamma_{Ch,Stab} - \Gamma_0$ ). Ez következésképpen azt jelenti, hogy a stabil prekursor részecske mérete ( $R_{SPP}$ ) nem csökkenhet egy határérték alá, így ennek elérését követően nem csökkenhet tovább sem a stabil prekursor

részeke sem a végső mikrogél részecske kollapszált mérete, ami a plató tartomány kialakulását okozza a nagy tenzid koncentrációk tartományában ( $\Gamma_S \approx \Gamma_0$ ).

A fenti eredményeket támasztja alá a 14. ábra, ahol a stabil prekursor részecskéken adszorbeálódott SDS-nek a modell számítások által adott felületi többletkoncentrációját ( $\Gamma_S$ ) ábrázoltam a szintéziselegyhez adott tenzid koncentrációjának a függvényében ( $c_{SDS}$ ) a három különböző hőmérsékleten (60, 70, 80 °C) egy-üst eljárással végzett szintézis esetén. Az ábrán látható színes nyilak azt a tenzid koncentrációt jelölik, ahol a mikrogél részecskék végső kollapszált mérete elérte a konstans tartományt a 13. ábrán. A konstans mikrogél méretet jelölő nyilak valóban egybe esnek az adszorpciós izotermák telítési szakaszának kezdetével, azaz ettől a ponttól a tenzid felületi többletkoncentrációja gyakorlatilag nem növelhető tovább, ami a mikrogél részecskék méretének további csökkenését akadályozza.



14. ábra A SDS modelszámítással meghatározott felületi többletkoncentrációja a szintéziselegyhez adott tenzid koncentráció függvényében a három különböző hőmérsékletű egy-üst eljárás során. Az ábrán látható nyilak azt a koncentráció értéket jelölik, ahonnan a mikrogél részecskék végső kollapszált mérete már nem csökkent tovább a tenzid koncentráció emelkedésével.

Dacára annak, hogy az illesztés során a tenzidadszorpció hajtóerejét konstans értéként kezeltem, a 14. ábrán bemutatott görbék kezdeti meredeksége eltér egymástól, ami azt jelenti, hogy magasabb hőmérsékleten ugyanannak a felületi többletkoncentrációnak az eléréséhez több szintéziselegyhez adagolt tenzidre van szükség. Ez érthető, hiszen a felületi többletkoncentrációt ( $\Gamma_S$ ) a szintéziselegyhez adott tenzid koncentrációjának a függvényében ( $c_{0,SDS}$ ) ábrázoltam, amit a következőképpen lehet kifejezni:

$$c_{0,SDS} = c_{egy.,SDS} + A \cdot \Gamma_S(c_{egy.,SDS}), \quad (4.1.5)$$

ahol  $c_{egy,SDS}$  az SDS egyensúlyi koncentrációja a szintéziselegyenben. A 4.1.5. egyenlet alapján megállapítható, hogyha a felületi többletkoncentráció ( $\Gamma_S(c_{egy,SDS})$ ) és így a tenzid egyensúlyi koncentrációja nagyobb ( $c_{egy,SDS}$ ) egy adott  $c_{0,SDS}$  esetén, akkor a prekursor részecskék teljes felületének (A) kisebbnek kell lennie a rendszerben. Így a 14. ábra alapján elmondhatjuk, hogy a növekvő szintézishőmérsékletekhez tartozó csökkenő kezdeti meredekség az iniciálás során keletkező kisebb prekursor részecskék nagyobb felületével áll összefüggésben.

A 2. táblázatban összefoglalt illesztési paraméterek közül az effektív iniciátor koncentráció ( $c_{Ini,aq.}$ ) modellillesztés által jósolt értékeit megvizsgálva megállapítható, hogy a szintézis hőmérsékletének emelésével az effektív iniciátor koncentráció egyre nő a reakcióelegyenben ( $c_{Ini,aq.}$  – azon iniciátor molekulák koncentrációja a szintéziselegyenben, amelyek hozzájárulnak a stabil prekursor részecskék kialakulásához). Az eredmények értelmezéséhez két összefüggést kell figyelembe vennünk. Egyrészt nagyobb effektív iniciátor koncentráció esetén az iniciálás során több növekvő polimer lánc képződik, így következésképpen nagyobb lesz az ösztérfogata a kollapszált primer polimer láncoknak (ami természetesen nagyobb ösztérfogatú prekursor részecske keletkezését is jelenti). Másrészt amennyiben a szintéziselegyen nem tartalmaz felületaktív anyagot, abban az esetben a stabil prekursor részecskék mérete ( $R_{SPP}$ ) a hőmérséklettől független, hiszen az alkalmazott modellben a prekursor részecskék stabilizálásához szükséges felületi töltésmennyiség szintén független a szintézis hőmérsékletétől. Ebből az is következik, hogy azonos számú kollapszált polimer lánc szükséges ugyanannak a felületi töltésmennyiségnek az eléréshez. A fentiekből logikusan következik, hogy magasabb hőmérsékleten, ahol az effektív iniciátor koncentráció ( $c_{Ini,aq.}$ ) nagyobb, több prekursor részecske képződik. A prekursor részecskék nagyobb száma miatt a szintéziselegyenben kevesebb monomer marad, ami ráadásul több részecske között oszlik el a prekursor részecskék növekedése során. Ebből természetesen az következik, hogy magasabb hőmérsékleten kisebb mikrogél részecskék keletkeznek, ha a reakció elegyen nem tartalmaz ionos tenzidet, ami összhangban van az általunk elvégzett, illetve az irodalomban található kísérleti eredményekkel.

Ahogy arra a korábbiakban már rámutattam, a tenzidet nem tartalmazó szintéziselegyenekben készült mikrogél részecskék kollapszált méretének változása a hőmérséklet emelésével ellentétes tendenciát mutatott, mint amit a tenzidet tartalmazó szintéziselegyenek esetén észleltünk. Azaz amíg felületaktív anyag nélkül a hőmérséklet emelésével a részecske mérete csökkent, addig tenzid jelenlétében a hőmérséklet emelkedés hatására a keletkező részecske mérete nő. Ennek magyarázata, hogy amint az a 14. ábrán a nyilak elhelyezkedéséből is látható,

alacsonyabb hőmérsékleten kisebb tenzid koncentráció szükséges adott felületi többletkoncentráció eléréshez. Ezért a mikrogél részecskék mérete alacsonyabb hőmérsékleten gyorsabban esik a konstans részecskeméret régióban mért értékre. Így, habár kisebb hőmérsékleten tenzid nélkül nagyobb mikrogél részecskék keletkeznek, ugyanakkor a tenzid mennyiségét növelve a keletkező mikrogél részecskék mérete gyorsan a magasabb hőmérsékleten mért értékek alá esik (amely esetben jóval nagyobb felületaktív anyag koncentrációra van szükség a konstans régió eléréséhez – ld. 14. ábra). Ezt támasztja alá az a tény is, hogy a részecskék mérete már 1 mM SDS jelenlétében is növekvő tendenciát mutat a növekvő hőmérséklettel.

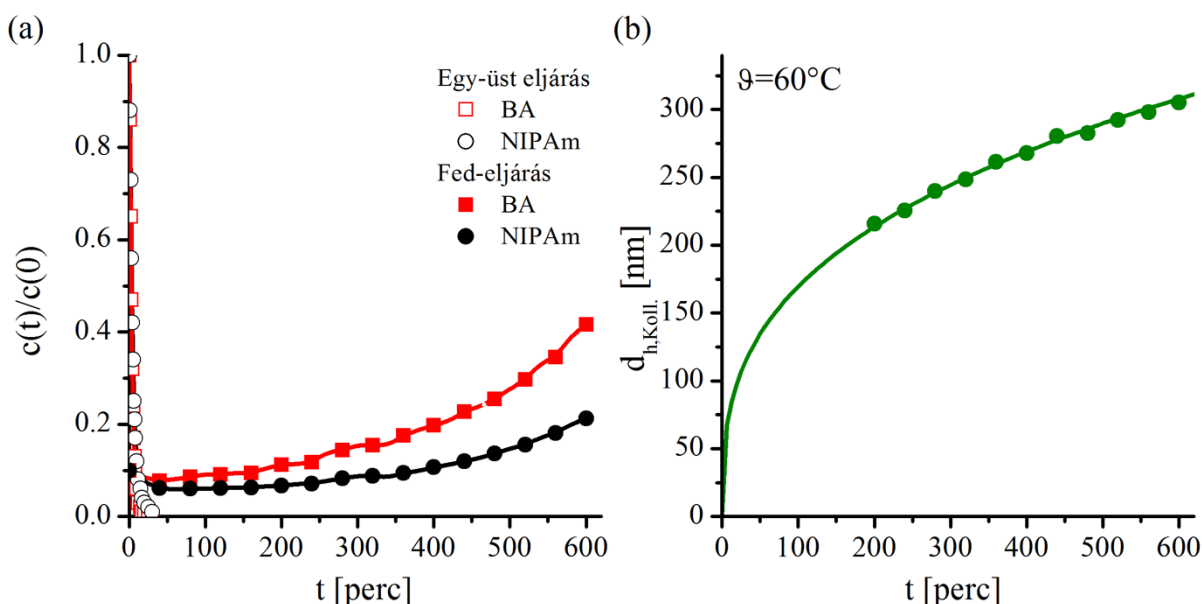
A fenti eredmények világosan rámutatnak, hogy a szintézis kezdeti szakaszában növekedésnek induló polimer láncok mennyiségének fontos szerepe van a végső mikrogél részecske méretét illetően. Ezért felmerül a kérdés, hogy mi az oka a csökkenő hőmérséklettel, csökkenő tendenciát mutató effektív iniciátor koncentrációnak ( $c_{Ini, aq.}$ )? A jelenségre magyarázatot adhat, hogy a szintézis során alkalmazott perszulfát iniciátor oxigén-oxigén kötésének bomlása jelentős aktivációs energiát igényel, tehát alacsonyabb hőmérsékleten sokkal kevesebb gyök (primer polimer lánc) képződik a stabil prekursor részecskék kialakulásáig.

Ennek tükrében viszont adódik a kérdés, hogy stabil prekursor részecskék keletkezéséig el nem bomlott iniciátor molekulák hogyan járulnak hozzá a mikrogél részecskék keletkezéséhez. Mivel az alacsony hőmérsékleten előállított mikrogélek is jól definiált monodiszperz méreteloszlással jellemezhetők a stabil prekursor részecskék kialakulását követően lejátszódó iniciálás és a képződő polimer láncok már nem hozhatnak létre újabb prekursor részecskéket, mivel az polidiszperz méreteloszlás kialakulásához vezetne. Ezért ezeknek a polimer láncoknak a kollapszusukat követően egy már létező prekursor részecskével kell koagulálnia, majd kémiaiilag kapcsolódnia. Ez a mechanizmus megfelel annak a Virtanen és munkatársai által javasolt részecskenyövekedési mechanizmusnak, hogy a polimerizációs reakció főleg a tömbfázisban zajlik és nem a mikrogél részecskék felületén. [126-128] Ugyanakkor ez a mechanizmus ellentmond több 70 és 80 °C-on elvégzett kísérlet eredményének. Egyrészt Hellweg és munkatársai megmutatták, hogy 70 °C-on a polimerizáció iniciálási fázisa öt perc után véget ér a szintézis során. [134] Mivel általánosan elfogadott az irodalomban, hogy a mikrogél részecskék növekedése hosszú távon zajlik és a kísérleti eredmények alapján a részecskék növekedése akkor ér véget, amikor a monomerek elfogynak a szintéziselegyből ebben az esetben a részecske növekedése nem magyarázható a lassan bomló iniciátor molekulák által a tömbfázisban kiváltott polimerizációval. Ráadásul, Antoniuk és munkatársai

nagy mennyiségű akrilsav egyidejű adagolásával tiszta hidrophil poliakrilsav héjat alakítottak ki 80 °C-on pNIPAm mikrogél részecskék felületén egy egylépéses szintézistechnika felhasználásával (ld. 4.2. fejezet). [191] Amennyiben a polimerizáció valóban a Virtanen és munkatársai által leírt mechanizmussal a tömbfázisban zajlana, úgy nem alakulna ki hidrophil héj a pNIPAm mikrogél részecskék felszínén, hanem a növekvő hidrophil polimer láncok a tömbfázisban foglalnának helyet.

Ha azonban azt feltételezzük, hogy a polimerizáció haladhat mind a tömbfázisban képződő polimer láncokon, mind a prekursor részecskék felületén, úgy a fenti kísérleti eredményeket már összefüggő módon lehet értelmezni. Alacsony szintézishőmérsékleten (60 °C) a stabil prekursor részecskék kis effektív iniciátor koncentráció ( $c_{Ini,aq.}$ ) mellett alakulnak ki. A perszulfát iniciátor bomlása azonban ezt követően is folyamatosan történik, így újabb és újabb aktív láncok kezdenek el növekedni a tömbfázisban. Ezek a növekvő láncok a kollapszusukat követően beépülnek a már létező stabil prekursor részecskék felületére a Virtanen és munkatársai által leírt mechanizmusnak megfelelően. [126-128] Ugyanakkor, magasabb hőmérsékleten drasztikusan felgyorsítható a perszulfát molekulák bomlása, ami tömbfázisban iniciált polimerizáció gyors leállását eredményezi. Mivel ilyenkor újabb gyökök már nem képződnek a tömbfázisban a polimerizáció a prekursor részecskék felületén található gyökökön halad tovább. Ebben az esetben a részecskék további növekedésének elméletileg két körülmény szabhat határt: egyrészt a monomerek elfogyása a reakcióelegyből, másrészt a prekursor részecskék felületén elhelyezkedő gyökök megszűnése (azaz, hogy mennyire gyorsan mennek végbe a polimerizációs reakció lánczáró lépései ebben a környezetben). Annak bizonyítására, hogy a reakció valóban hosszan fenntartható a perszulfát molekulák teljes mennyiségének bomlását követően is, elvégeztem egy további monomerek szabályozott adagolásán alapuló (fed-eljárás) szintézist 80 °C-on. Ebben az esetben a monomerek folyamatos adagolását tíz órán keresztül biztosítottam a reakcióelegybe. A szintézis során minden negyvenedik percben mintát vettem a reakcióelegyből és vizsgáltam a reaktorban található monomerek koncentrációját, illetve a keletkező mikrogél részecskék kollapszált méretét (15. ábra). A mért koncentráció értékek felhasználásával kiszámoltam a monomerek relatív koncentrációjának változását a reakció előrehaladása során (15. ábra (a) panel). Amint az a 15. ábra (a) paneljén látható a monomerek koncentrációja a reaktorban öt óra elteltével kezd el lassan növekedni, ami a növekvő mikrogél részecskék felületén levő gyökök lassú rekombinációjának eredménye. A rekombinációs reakció eredményeként folyamatosan csökken az aktív gyökök száma, ami a polimerizációs reakció sebességének csökkenéséhez vezet. Ugyanakkor a tíz órás reakcióidő

végére a monomerek reaktorban mért koncentrációja nem haladja meg a  $\sim 30$  mM koncentrációt, ami a szintéziselegyhez adagolt monomerek teljes mennyiségének alig 6%-a. Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy a reakció kezdetétől az aktív gyököknek csupán nagyon kis része vett részt láncczáró lépésben.



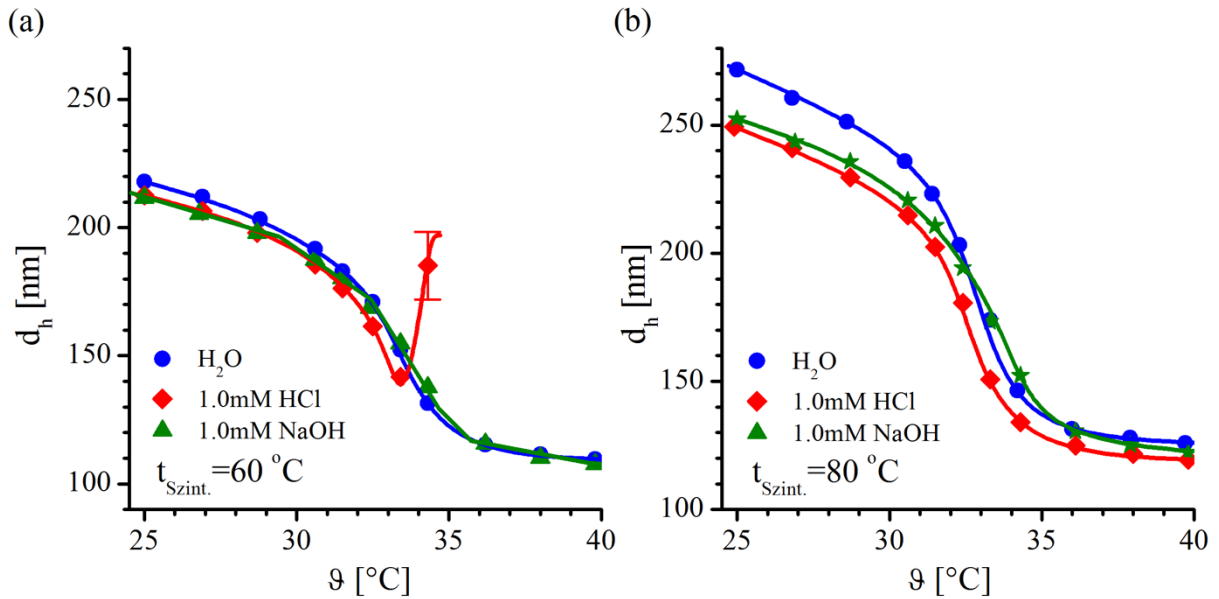
15. ábra (a) Az el nem reagált monomerek relatív koncentrációja a reakcióidő függvényében ábrázolva tíz órás fed-eljárással készült szintézis során ( $c_{Mon.}=449$  mM,  $\vartheta=80$  °C, XL – 20,  $c_{SDS}=0,65$  mM) (b) A szintézis során keletkező mikrogél részecskék kollapszált hidrodinamikai méretének változása a reakció előrehaladása során.

A szintézis során keletkező mikrogél részecskék kollapszált méretének változása látható a 15. ábra (b) paneljén, amelyet a lineáris növekedési modell által jósolt értékekkel vettem össze (folytonos zöld vonal az ábrán). Jól látható, hogy a részecskék mérete követi a lineáris növekedési modell által adott értékeket, ami azt jelenti, hogy az elreagált monomerek jelentős része beépült a mikrogél részecskékbe. Továbbá ez az eredmény azt is megerősíti, hogy a tíz órás reakció során csupán az aktív gyökök nagyon kis hányada vész el a rendszerből. A kísérleti eredmények emellett bizonyítják a polimer láncokon levő gyökök kiemelkedő stabilitását is. A polimer láncokon elhelyezkedő gyökök stabilitásának okát több lehetséges tényezőben kell keresni. Egyrészt, a láncczáró reakciók során az izopropil-csoportok szomszédságában levő tercier szénatomról távozó hidrogénatom miatt kialakuló gyökök további stabilitást nyernek a szomszédos amid-csoportok általi delokalizáció miatt. Másrészt, a szintéziselegyben jelenlevő inhibitorok koncentrációja szintén komoly hatással van az aktív gyökök élettartamára. A reakció hosszú élettartama bizonyítja, hogy a szintéziselegyben levő inhibitor molekulák száma ( $\text{O}_2$ ) rendkívül alacsony, köszönhetően a reakció során alkalmazott enyhe nitrogén



túlnyomásnak. Végezetül, a polimerizációs reakció két aktív gyök rekombinációjával történő záródásának valószínűsége a szintézis eredményei alapján szintén alacsony. Ennek magyarázata, hogy a részecske felületi rétegében levő gyökök feltételezhetően túlságosan távol helyezkednek el egymástól a rekombinációs reakció lejátszódásához. Összefoglalva, a kísérleti eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a mikrogél részecskék méretének növekedését monomerek adagolásával akár tíz órán keresztül is fenn lehet tartani, dacára annak, hogy a szintéziselegyhez adagolt iniciátor molekulák pár perc alatt elbomlanak és újabb gyökök már nem képződnek ezek után a reakcióelegyben.

A szintézis hőmérsékletének emelése nem csak az effektív iniciátor koncentráció növekedését ( $c_{Ini,aq.}$ ), hanem a létrejövő töltött csoportok minőségét is befolyásolja. A stabil prekursor részecskék képződése közben a létrejövő felületi töltések kialakításáért három forrásból származó töltések a felelősek: (1) egyrészt az iniciátor molekulák bomlásából töltött csoportok keletkeznek, amelyek minden növekvő polimer lánc részei, (2) másrészt a szintéziselegyhez adott ionos tenzid adszorpciója is hozzájárul a prekursor részecske stabilitásához, (3) végezetül a szintéziselegy oxidatív környezetében képződő karboxilcsoportok [14] is növelik a prekursor részecskék felületi töltéssűrűségét. A karboxilcsoportok képződésére két lehetséges mechanizmust javasolnak az irodalomban. Az első esetben a szintéziselegyben levő iniciátor molekulákból képződő alkil-szulfát csoportok hidrolízisével keletkeznek, amíg a második esetben az iniciátor molekulák (perszulfát gyökök) vízzel közvetlenül reakcióba lépve hidroxilgyököket hoznak létre. A reakció során létrejövő hidroxilcsoportok képesek újabb polimer láncok növekedését beindítani. A szintéziselegy oxidatív környezetében a hidroxilcsoportok tovább oxidálódhatnak karboxilcsoportokká. Figyelembe véve, hogy az alkil-szulfátok hidrolízise savas vagy lúgos közegben játszódik le számottevő sebességgel, amíg a pNIPAm mikrogél részecskék előállítása semleges közegben történik, a karboxilcsoportok megjelenéséért a szintéziselegyben elsősorban az iniciátor molekulák vízzel való reakciója a felelős. Figyelembe véve továbbá, hogy a szulfátcsoportok pH-tól függetlenül töltéssel rendelkező erős elektrolitok, amíg a karboxil-csoportok savas közegben protonálódnak és elvesztik a töltésüket, egyszerűen vizsgálható, hogy az iniciálás folyamán a karboxilcsoportok képződésére számottevő mértékben kerül-e sor. Így munkám következő lépésben a 60 és 80 °C-on előállított mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadását vizsgáltam tiszta vízben, majd 1 mM sósav és végül 1 mM nátrium-hidroxid jelenlétében. A mérések eredményei a 16. ábrán láthatók, amely alapján elmondható, hogy jelentős eltérés adódott a két mikrogél részecske viselkedése közt.



16. ábra pNIPAm mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadásának vizsgálata vízben (●), 1 mM sósavban (◆) és 1 mM nátrium-hidroxidban (▲) vizsgálva. A mikrogél részecskék 1 mM SDS felületaktív anyag jelenlétében készültek 60 ((a) panel) és 80 °C-on ((b) panel).

A 60 °C-on előállított mikrogél részecskék kezdeti duzzadása az ionerősség növekedésének hatására csupán kis mértékben változott meg, ami azt jelenti, hogy a mikrogél részecske kevés töltött csoportot tartalmaz a térhálójában. Ezt erősíti továbbá az is, hogy a kezdeti duzzadás gyakorlatilag azonos 1mM sósavban és nátrium-hidroxidban. Ugyanakkor minimális mennyiségű karboxilcsoport jelenlétére utal, hogy amíg a 1 mM nátrium-hidroxid jelenlétében (ahol a karboxilcsoportok deprotonált állapotban vannak) a mikrogél részecske a gélkollapszust követően is stabil maradt, addig 1 mM sósav jelenlétében (ahol a karboxilcsoportok protonálva vannak) az *LCST* felett a mikrogél részecskék elegendően nagy felületi töltéssűrűség hiányában aggregálnak. A kísérleti eredmények arra engednek következtetni, hogy ugyan nagyon kis mértékben, de karboxilcsoportok képződése lejátszódik már a 60 °C-on készült részecskék esetében is.

A fentiekkel ellentétben, a 80 °C-on készült részecskék esetében az ionerősség megváltozása jelentős hatással volt a mikrogél részecskék kezdeti duzzadására, ami alapján elmondható, hogy jelentősebb mennyiségű töltött csoportot tartalmaznak a mikrogél részecskék a térhálójukban. Emellett a közeg kémhatásának megváltozására is eltérően reagáltak, így 1 mM sósav jelenlétében a mikrogél részecske *LCST* értéke alacsonyabb hőmérséklet felé tolódott és a végső kollapszált mérete is kisebb volt mint 1 mM nátrium-hidroxid jelenlétében. A megváltozott *LCST* és kisebb kollapszált méret a protonált karboxilcsoportok miatt hidrofóbabbá váló polimertéraháló következménye, amely egyértelműen jelzi a karboxilcsoportok jelenlétét a

polimer térhálójában. A karboxilcsoportok polimer térhálóban való megjelenése az iniciálás folyamán keletkező hidroxilcsoportok következménye.

A mikrogél részecskékbe beépülő hidroxilcsoportot tartalmazó polimer láncok magyarázatot nyújthatnak arra is, hogy a szintézis hőmérsékletének 70 °C-ról 80 °C-ra való emelése a hatékonyabb iniciálás ellenére miért járt együtt a mikrogél részecskék méretének növekedésével a nagy tenzid koncentrációk tartományában. Ugyanis a hőmérséklet növekedésével nagyobb számban képződnek hidroxilcsoportokat tartalmazó polimer láncok, amelyek ugyan növelik a prekursor részecske térfogatát, de nem hordoznak magukon töltést, tehát nem járulnak hozzá a felületi töltéssűrűség növeléséhez, és a prekursor részecske stabilizálásához. Ezáltal nagyobb mikrogél részecskék keletkezésére számíthatunk.

A 4.1. fejezetben bemutatott kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy a mikrogél részecskék mérete nem csökkenthető egy minimális méret alá ionos tenzid felhasználásával a szintéziselegetben, amely a tenzid molekulák prekursor részecskék felületén való adszorpciójával áll összefüggésben. Ugyanis miután a tenzid molekulák felületi többletkoncentrációja eléri a telítési értéket a prekursor részecskék stabilitása nem növelhető tovább, így további méretcsökkenés sem érhető el a tenzid mennyiségének növelésével. Mivel a tenzid telítési adszorbeált mennyiségét már a pNIPAm/SDS rendszer adott hőmérsékleten mérhető *cac* értéke alatt elérjük, így elmondható, hogy a minimális részecske méretét, nem a tenzid adott hőmérsékleten jellemző *cmc* és *cac* értéke korlátozza. A kísérletek során megfigyelt további érdekes eredmény, hogy mikrogél részecskék keletkeztek olyan szintéziselegetekben is, amelyek jóval több tenzidet tartalmaztak, mint az adott hőmérsékleten a pNIPAm mikrogél részecskéken meghatározott *cac* érték (60 °C,  $cac_{60^\circ C}=5,5$  mM;  $c_{SDS}=11$  mM). Ez azt jelenti, hogy vagy a növekvő polimer láncok kollapszusa ( $M_{koll.}$ ) következett be még az SDS kötődés megindulásához szükséges kritikus molekulatömeg ( $M_{krit.}$ ) elérése előtt, vagy a növekvő polimer láncok BA tartalma tolta magasabb értékek felé a  $cac_{60^\circ C}$  értékét.

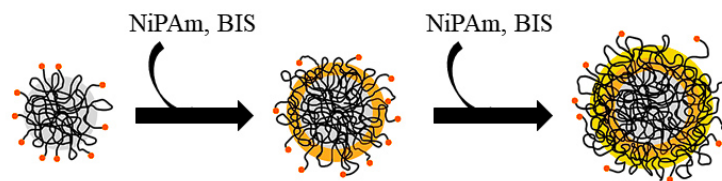
A másik kulcsparaméter, amely meghatározza a szintézis eredményül keletkező mikrogél részecskék végső méretét az iniciálás során létrejövő növekvő polimer láncok száma, ugyanis minél több lánc indul növekedésnek, annál több prekursor részecske keletkezik, ami a szintézis végén kisebb mikrogél méretet jelent. A fentiekben bemutatott modellszámolások alapján a növekvő polimer láncok számát ( $c_{ini.,aq.}$ ) nagyban befolyásolja a szintézis hőmérséklete, hiszen magasabb hőmérsékleten gyorsabb az iniciátor molekulák bomlása, azaz több iniciátor fragmens képződik kevesebb idő alatt, ami kisebb mikrogél méretet jelent. Ugyanakkor a hőmérséklet emelésének másik hatása, hogy az iniciátor molekulákból származó

szulfátcsoportok hidroxil- és karboxilcsoportokká alakulnak. A növekvő polimer láncokban megjelenő hidroxil- és karboxilcsoportok növelik a végső mikrogél részecske méretét, hiszen nem járulnak hozzá a stabil perkurzor részecske felületi töltéssűrűségéhez. A fenti egymás ellen ható folyamatok miatt a minimális részecske méretet 70 °C-on 9-11 mM SDS jelenlétében értem el ( $29,3 \pm 0,5$  nm). Ugyanakkor hangsúlyoznom kell, hogy a fenti kísérletek során két reakcióparaméter hatását vizsgáltam a keletkező mikrogél részecskék méretét illetően ( $T, c_{SDS}$ ), így a szintézis egyéb paramétereinek optimalizálásával ( $c_{APS}, c_{Monomer}, t$ ) a részecskék méretének további csökkenésére lehet számítani.

#### 4.2. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék egy lépéses előállítás

A pNIPAm mikrogélek a leginkább kutatott hőmérséklet-érzékeny intelligens gélek, mióta Pelton és Chibante elkészítették az első monodiszperz méreteloszlású pNIPAm mikrogél részecskéket. Népszerűségük oka, hogy változatos felhasználási lehetőséggel kecsegtetnek az élet számos területén. Ugyanakkor gyakorlatban történő alkalmazásuknak számos akadálya is van. Így heterogén kereszt kötéssűrűség-eloszlásuk, amelynek bemutatásával részletesen foglalkoztam az 2. és 4.1. fejezetben. Ezt a problémát ugyanakkor Acciaro és munkatársai által kidolgozott eljárással sikerült megoldani. További problémát jelent a mikrogél részecskéknek a felhasználás körülményei között mutatott rossz kolloid stabilitása, illetve, hogy korlátozott mennyiségű hidrophil komonomer építhető be a polimer térhálójába. Az említett problémák megoldására már a kétezres években elkezdtek vizsgálni mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállításának lehetőségét. [6, 156-157] Ugyanis a mikrogél részecskék felépítésének szabályozásával új hasznos tulajdonságok alakíthatók ki, amelyek elősegíthetik e részecskék gyakorlati alkalmazhatóságát. Ennek egyik példája a hagyományos homo- és kopolimer pNIPAm mikrogél részecskék kolloid stabilitásának növelése hidrophil héj előállításával. További cél lehet komplex fázistulajdonságok, illetve úgynevezett multireszponzív viselkedés kialakítása, amelynek felhasználásával akár bioaktív anyagok irányított célba juttatása is elérhető. A bioaktív komponensek megkötésére elterjedt módszer ionos csoportok kopolimerizálása a gél részecskébe. Ugyanakkor homogén kopolimer pNIPAm mikrogél részecskék ilyen irányú felhasználásának két akadálya is van. Egyrészt az ellentétesen töltött aktív komponens és a gyógyszerhordozó rendszer sztöchiometrikus kölcsönhatása (kötődése) közelében elveszíti elektrosztatikus stabilitását és aggregálódni kezd, ami a mikrogél részecskék kicsapódásához vezet. További probléma, hogy a sztöchiometrikus kötésnél több aktív komponens tartalmazó mikrogél részecskék ugyan szert tehetnek elektrosztatikus stabilitásra, de a közeg ionerősségére továbbra is roppant érzékenyek és töltésük természeténél fogva immunreakciót válthatnak ki a szervezetben.

Ugyan a mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására több módszer is létezik, az irodalomban a legelterjedtebben a Jones és munkatársai által kidolgozott kétlépéses szintézismódszert használják. [6, 156-157] Ennek során egy előre megszintetizált mag részecskét nukleációs magként alkalmazva egy második szintézislépésben alakítják ki a héjat. Bár az eljárással többféle összetételű héjat állítottak elő sikeresen, a technika több korlátozó tényezőtől szenved. Egyrészt segítségével nem lehet tetszőleges mennyiségű komonomert beépíteni a héjba, másrészt a két lépés miatt rendkívül munka és időigényes.

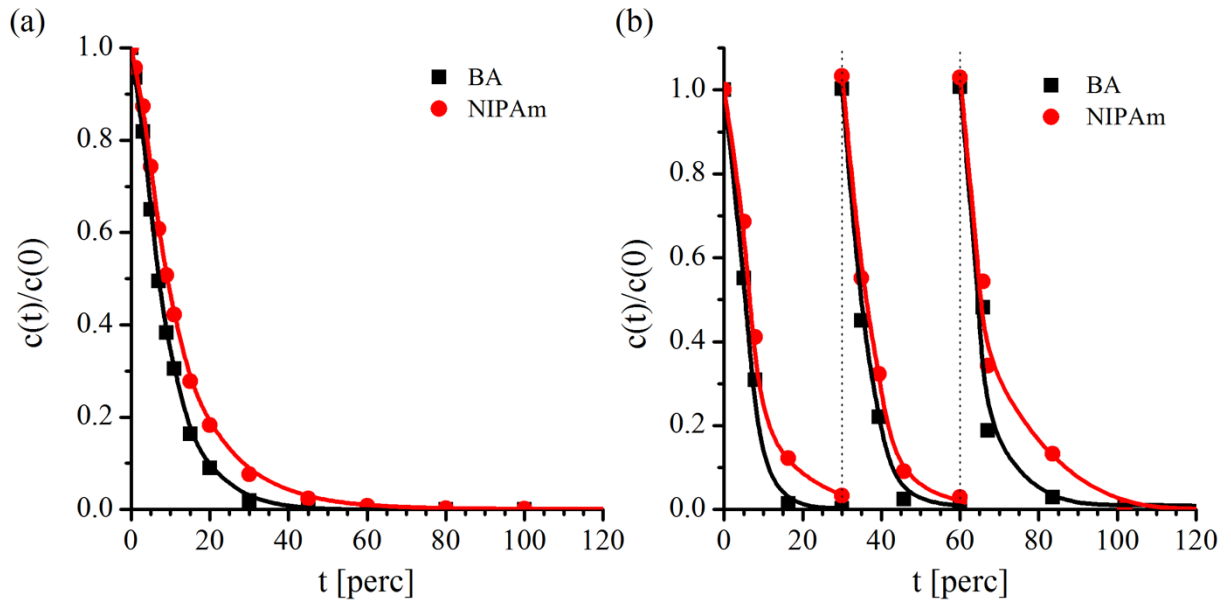


17. ábra pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecske egylépéses előállításának sematikus ábrázolása. Az előállítás során azonos mennyiségű monomert adagoltam a szintéziselegyebe előremeghatározott reakcióidőknél (minimum 95 %-os konverziónál). Az ábrán a fekete láncok a pNIPAm polimer láncokat jelölik, amíg a narancssárga pöttyök az iniciátor molekulákból képződő aktív gyökök jelölésére szolgálnak. A különböző színű rétegek a kialakított héjak jelölésére szolgálnak.

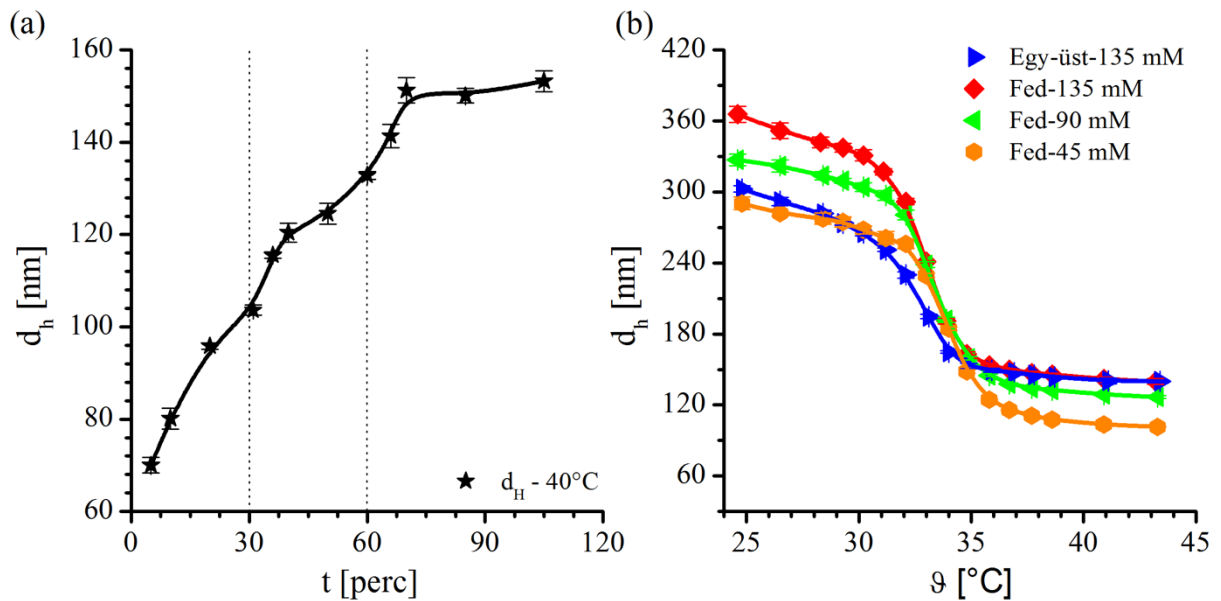
Így munkám következő lépéseként egy olyan szintézistechnikát igyekeztem kidolgozni, amely lehetővé teszi a fenti korlátok megkerülését. Terveim alapját a homogén keresztkötéssűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék előállítása során megfigyelt tapasztalatok adták. A részecskék előállítása során ugyanis a reakcióelegybe adagolt monomerek a részecske felületén levő gyökökkel reagálva a mikrogél részecskék növekedéséhez vezettek és a növekvő lánc összetételét egyértelműen meghatározta a reakcióelegy összetétele. Ennek alapján feltételeztem, hogy a reakcióelegy összetételének időbeli kontrolálásával elérhető, hogy egyetlen szintézis során alakítsunk ki különböző összetételű maggal és héjakkal rendelkező mikrogél részecskéket.

*pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecskék előállítása egylépéses szintézis során.*

Munkám első lépéseként a fenti feltevést azonos mennyiségű monomerből ( $c_{tot}=135$  mM) felépülő, de kétféle módszerrel előállított pNIPAm mikrogél részecskék 80 °C-on történő előállításával szerettem volna igazolni. A szintézis hőmérsékletének szerepét a 4.1. fejezetben mutattam be, amely alapján arra lehet számítani, hogy a reakció iniciálása gyorsan zajlik és a prekursor részecskék képződése pár perc alatt véget ér, majd ezek után a reakció a mikrogél részecskék felületén folytatódik tovább, amíg monomer található az elegyben. Az első szintézis esetében hagyományos módon minden monomert a reakcióelegybe adagolva végeztem el egy egy-üst szintézist. A második esetben azonban a monomereket három részre osztottam (3x45 mM), amelyből az első részletet a szintéziselegyhez adtam majd az iniciátor oldat adagolásával elindítottam a reakciót. Ezt követően a polimerizáció kinetikájának ismeretében 95%-os konverziónál (30. perc) (ld. 18. ábra (a) panel), a szintéziselegyhez adtam a monomer törzsoldat második részletét. Ezzel elértem, hogy az elegyhez adott monomerek egy már létező mikrogél részecske felületére épüljenek be. Amikor a második adag monomer konverziója is elérte a 95%-ot (60. perc) az utolsó monomerrészletet is a reaktorba adtam, majd a reakciót tovább folytattam a monomerek teljes elreagálásáig.



18. ábra (a) Hagymányos egy-üst eljárással készült pNIPAm mikrogél részecskék szintézise során a monomerek koncentrációjának változása az idő függvényében. (b) Monomeradagolós technikával előállított pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecskék szintézise során a monomerek fogyásának időbeli ábrázolása; a szaggatott fekete vonalak a monomer törzsoldat adagolásának időpontját jelölik. A két szintézis esetében a monomerek adagolásának módjától eltekintve minden egyéb körülmény megegyezett ( $c_{Mon.}=135$  mM,  $\vartheta=80$  °C,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM).



19. ábra (a) pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecske egy lépéses előállításánál vett kinetikai mintákban a részecskék hidrodinamikai átmérőjének növekedése a reakció előrehaladása során; a szaggatott fekete vonalak a monomer törzsoldat adagolásának időpontját jelölik, (b) pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm és hagyományos eljárással készült pNIPAm mikrogél részecskék duzzadásának hőmérsékletfüggése tiszta vízben mérve.

A szintézis során vett kinetikai minták segítségével megállapíthattam a monomerek koncentrációjának időbeni változását és a keletkezett részecskék méretének a rendszerhez adagolt monomer mennyiségétől való függését is. A fenti kísérletből származó eredmények láthatók a 18. és 19. ábrán. A 19. ábra (b) panelje alapján elmondható, hogy a reaktorba adagolt 3x45 mM monomer minden esetben elreagált. A hagyományos szintézishez hasonlóan a BA keresztkapcsolószer ebben az esetben is gyorsabban reagált a NIPAm monomernél, ami a keresztkötőszer inhomogén eloszlását eredményezi a mikrogél részecskében. A reakció sebességének második és harmadik adagolás után észlelhető kismértékű lassulása nagy valószínűséggel a mintavételből származó gyökkoncentráció csökkenéssel magyarázható. A 19. ábra (a) paneljén látható, hogy a kollapszált mikrogél részecskék mérete hogyan változik a szintézis során (40 °C-on). Az ábra alapján elmondható, hogy minden egyes adagolás után a részecske mérete tovább növekedett, azaz a szintéziselegyebe adagolt monomerek a mikrogél részecskék méretének növekedését idézték elő.

A 19. ábra (b) paneljén látható az előállított pNIPAm mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadása. Az ábrán látható görbék az újabb adagolás előtt vett minták vizsgálatából születtek (45 mM, 90 mM és 135 mM elreagált monomer koncentrációnál), illetve referenciaként szerepel a hagyományos szintézis során előállított pNIPAm mikrogél részecske (135 mM) duzzadása is. Az ábra alapján elmondható, hogy a monomeradagolással előállított 135 mM monomert tartalmazó és a hagyományos egy-üst eljárással előállított mikrogél részecskék (szintén 135 mM monomert tartalmazó részecskék) kollapszált mérete megegyezik, azaz azonos mennyiségű monomer épült be a részecskébe. Ugyanakkor dacára az azonos monomer tartalomnak, a monomer adagolással előállított mikrogél részecskék szobahőmérsékleten mérhető duzzadása nagyobb, ami valószínűleg az adagolás miatt kialakult homogénebb keresztkötéssűrűség-eloszlásnak köszönhető. A pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecske előállításánál megmutattam, hogy az elegyebe adagolt monomerek elreagáltak és a mikrogél részecske méretnövekedését idézték elő, így munkámat ionos komonomert tartalmazó, eltérő összetételű maggal és héjjal rendelkező mikrogél részecskék szintézisével folytattam.

*10 mol% akrilsav tartalmú mag-héj szerkezetű kopolimer mikrogél részecskék előállítása.* Annak vizsgálatára, hogy a fent bemutatott módszerrel lehetőségünk van-e különböző összetételű maggal és héjjal rendelkező részecskék előállítására, akrilsav tartalmú komonomer mikrogél részecskéket állítottam elő. Vizsgálataim során különböző koncentrációjú pNIPAm és pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél magok felületén alakítottam ki pNIPAm és pNIPAm-ko-

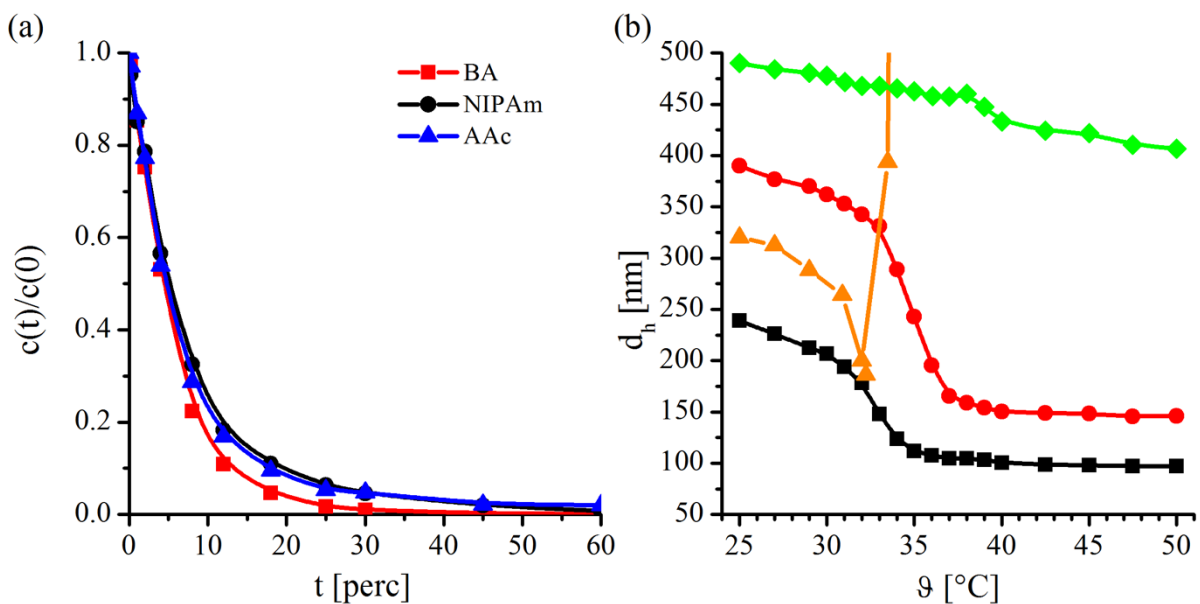


10%AAc polimer héjakat. Emellett az előállított részecskék mag-héj szerkezetének igazolására további két szintézist végeztem el, amely során homogén akrilsav tartalmú pNIPAm-ko-10%AAc és két-üst eljárás felhasználásával pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc típusú mikrogél részecskéket állítottam elő. A két-üst eljárás során a Jones és munkatársai által alkalmazott módszer szerint két külön lépésben állítottam elő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket. [6, 156-157]

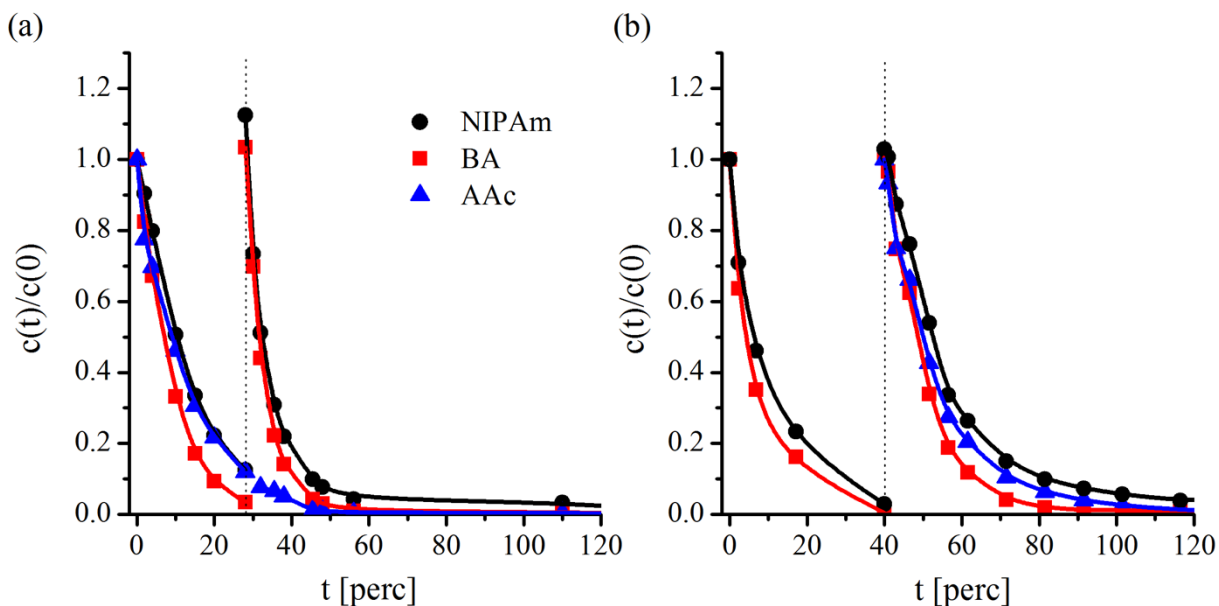
Vizsgálataimat a 10 mol% AAc tartalmú pNIPAm-ko-10%AAc ( $c_{tot}=90$  mM) mikrogél részecske előállításával kezdtem. A szintézis során vett minták elemzéséből nyert eredmények a 20. ábrán láthatók. A monomerek fogyásának időben való követése alapján megállapítható, hogy a BA keresztkapcsolószer gyorsabban reagál, így a mikrogél részecske inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlással rendelkezik. Ugyanakkor az ionos AAc komonomer és NIPAm monomer reakciósebessége gyakorlatilag azonos, amely alapján az ionos monomer eloszlása homogén képet mutat az előállított mikrogél részecske térhálózában.

A pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadásának vizsgálata során figyelembe kell venni, hogy a részecske disszociábilis karbonsav csoportokat tartalmaz. Így a gél duzzadását nem csak a hidrofil polimer láncok duzzadási képessége befolyásolja, hanem az ionos csoportoknak ozmózisnyomáshoz ( $\pi_{ion}$ ) való hozzájárulásával is számolni kell. Mivel a karbonsav csoportok disszociációja pH-függő, így az előállított részecske hőmérséklet-érzékenységen túl, pH-érzékeny viselkedéssel is rendelkezik. A pH-érzékeny viselkedés vizsgálatára, az előállított mikrogél részecske duzzadását három pH értéken vizsgáltam a hőmérséklet függvényében (20. ábra (b) panel). A három pH érték kiválasztása során figyelembe vettem az akrilsav komonomer disszociációs állandójának értékét ( $pK_a=4,35$ ). Mivel pH 2 kémhatáson az ionos karbonsav csoportok disszociációja teljes mértékben vissza van szorítva, a duzzadás hőmérsékletfüggésének értelmezése során nem kell számolni az ozmózisnyomás ionos tagjának megjelenésével. Ennél fogva a mért görbe lefutása a hagyományos pNIPAm mikrogél részecskék esetében mérhető viselkedéshez hasonló. Ugyanakkor, mivel az ionos csoportok disszociációját teljes mértékben visszaszorítottuk és a pH értékének 2-re történő beállításával az ionerősséget is megnöveltük, a hőmérséklet emelésével a mikrogél részecske aggregációja figyelhető meg. Ennek magyarázata a kolloid részecskék *DLVO*-elmélete alapján adható meg. Szobahőmérsékleten (a részecske duzzadt állapotában) pH 2 kémhatáson a pNIPAm-ko-AAc részecske a sztérikusan stabilizált kolloid rendszerek közé tartozik hidrofil láncainak köszönhetően. Azonban a hőmérséklet emelésével a láncok hidrofóbbá válnak, ennek következtében megszűnik a részecskék sztérikus stabilitása,

ami a mikrogél részecskék aggregációjához vezet. A pH növelésével (pH 4,5) megkezdődik a karbonsav csoportok disszociációja, ami az elektrosztatikus kölcsönhatások megjelenését idézi elő. Ebben az esetben az ozmózisnyomás ionos tagjának figyelembevételével magyarázható a részecske hőmérsékletfüggő viselkedése. Ez nyújthat magyarázatot a részecske nagyobb kezdeti és kollapszus utáni duzzadására és a  $VPTT$  értékének magasabb hőmérsékletre való toldására egyaránt. Amennyiben a pH értékét tovább növeljük (pH 6), a gél térhálójában levő karbonsav csoportok teljes mennyiségükben disszociált állapotba kerülnek. Ekkor a legnagyobb az ozmózisnyomás ionos tagjának hozzájárulása a gél duzzadásához, így ebben az esetben figyelhetjük meg a legnagyobb kezdeti és kollapszus utáni duzzadást. Emellett megfigyelhetjük a  $VPTT$  érték elnyújtottá válását, amely abból fakad, hogy az ozmózisnyomás ionos tagjának hozzájárulása szinte az egész hőmérséklet tartományban kompenzálni képes a hidrofil láncok hidrofóbbá válásából eredő ozmotikus nyomásváltozást.



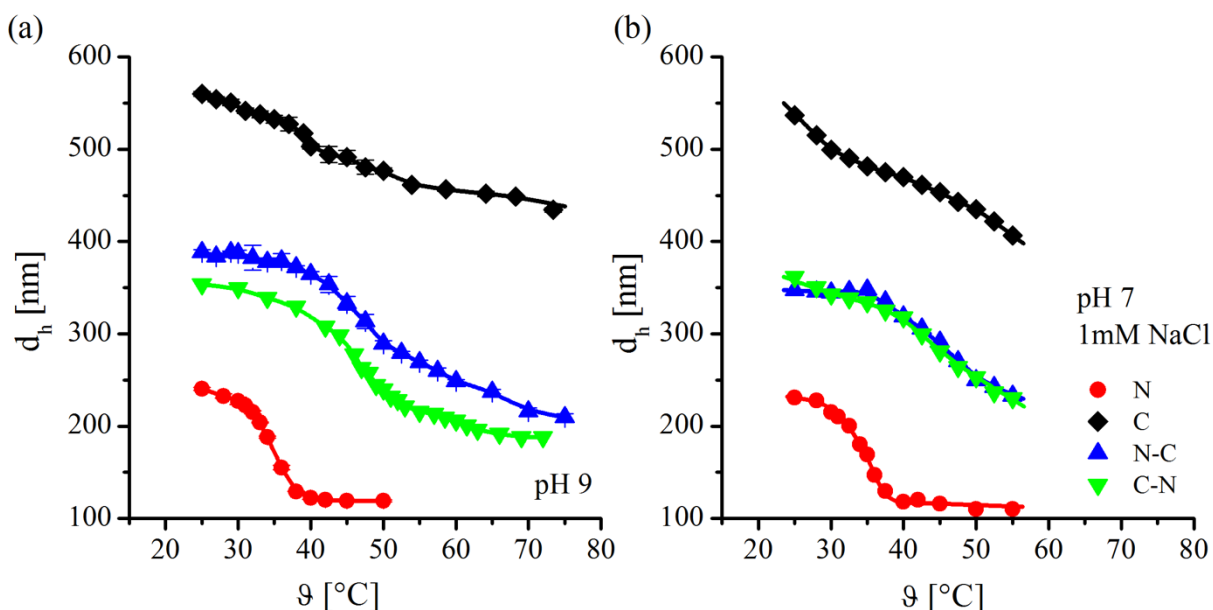
20. ábra (a) pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecske szintézise során a monomerek koncentrációjának időben való változása ( $c_{Mon.}=90$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\theta=80$  °C), illetve (b) az előállított mikrogél részecske hőmérsékletfüggő hidrodinamikai mérete pH 2 ( $\blacktriangle$ ), pH 4,5 ( $\bullet$ ) és pH 6 ( $\blacklozenge$ ) kémhatáson (az ionerősség 10 mM volt a mérések során). Referenciaként szerepel a pNIPAm mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadása is az ábrán ( $\blacksquare$ ). A (b) panel esetében az egyes pontokhoz tartozó hibaterjedés kisebbnek bizonyult, mint az ábrázoláshoz használt jelölők mérete, így az egyes pontokhoz tartozó hibák nem kerültek feltüntetésre.



21. ábra pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm ((a) panel) és pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc ((b) panel) előállítása során a monomerek koncentrációjának változása a reakcióidő függvényében ábrázolva ( $c_{mag}=65$  mM,  $c_{héj}=65$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C).

Ezek után munkámat mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállításával folytattam. A részecskék előállítását monomer adagolósos egy-üst eljárással végeztem el. Így első lépésként a pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mag-héj szerkezetű mikrogél esetén a reakciót a pNIPAm mag szintézisével kezdtem el, amelyet ~98%-os konverzió értékig folytattam (40. perc) majd ezt követően az előzetesen elkészített 10 mol% AAc tartalmú monomerelegyet a reaktorba adagoltam és a reakciót négy órán keresztül folytattam. Második lépésként pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm mikrogél részecskék előállítását végeztem el ugyanezzel a technikával, ugyanakkor ebben az esetben a héj monomerjeit tartalmazó elegyet 90%-os konverziónál (28. perc) adagoltam a reaktorba. Mindkét mikrogél részecske előállítása során adott időközönként kinetikai mintákat vettem, amelyek elemzésével megállapítottam a monomerek koncentrációjának változását a reakció előre haladásával (21. ábra (a) és (b) panel). A kinetikai vizsgálatok alapján elmondható, hogy a szintézisek során a reaktorba adagolt monomerek mindkét esetben maradéktalanul elreagáltak. A 21. ábra (a) paneljén látható a pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm mikrogél részecske előállítása során a monomerek konverziós görbéi. Az ábra alapján elmondható, hogy a mag részecske szintézise során a homogén pNIPAm-ko-10%AAc mikrogélhez hasonlóan az AAc monomerek hasonló sebességgel reagáltak, mint a NIPAm monomerek, így az ionos komonomer eloszlása egyenletesnek tekinthető. Ugyanakkor a BA keresztkötőszer a mag és a héj esetében is gyorsabban reagált el, tehát a magban és a héjban egyaránt egyenletes az eloszlása. Ehhez

hasanlóan a pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%-AAc mikrogél részecske előállításánál is elreagáltak a szintéziseleget adagolt monomerek.



22. ábra pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc (N-C) és pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm (C-N) mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadása (a) pH 9 és (b) pH 7 kémhatáson mérve. Referenciaként a pNIPAm (N) és a pNIPAm-ko-10%AAc (C) mikrogélek duzzadási görbéi is ábrázolva vannak. A (b) panel esetében az egyes pontok hibája összemérhető az ábrázoláshoz használt jelölők méretével, így nem kerültek feltüntetésre.

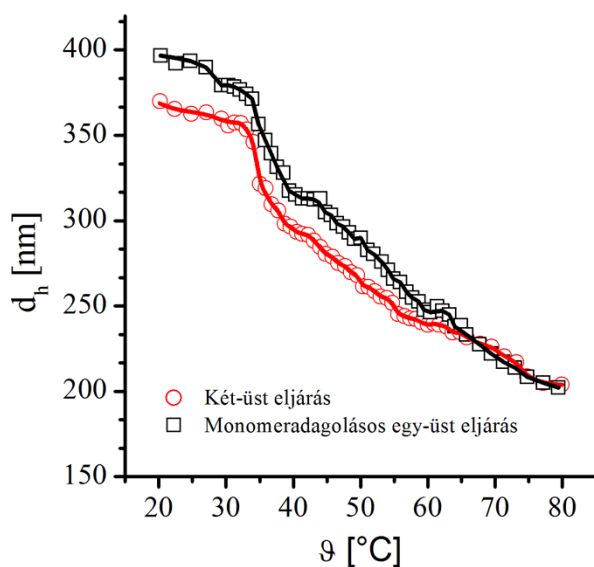
Munkám következő lépésében megvizsgáltam az előállított mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadását enyhén lúgos közegben (pH9) hozzáadott só nélkül (22. ábra (a) panel). Ilyen körülmények között a mikrogél részecskébe beépült összes AAC komonomer deprotonált állapotban van és a gélek duzzadását az ionerősség árnyékoló hatása sem csökkenti. Az ábrán referenciaként szerepel a pNIPAm (N) és pNIPAm-ko-10%AAc (C) mikrogél részecskék duzzadása is. Jól látható, hogy az akrilsavat tartalmazó gélek duzzadása és *LCST* értéke jelentősen megnövekedett lúgos közegben, így elmondható, hogy az előállított mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék jelentős mennyiségű akrilsav monomert tartalmaztak. Ugyanakkor duzzadásukat összevetve a pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecske duzzadásával látható, hogy jelentős az eltérés a mag-héj szerkezetű és homogén eloszlású akrilsavat tartalmazó mikrogél részecskék között. A pNIPAm-ko-10%AAc részecske esetében az ionos komonomer gyakorlatilag a teljes hőmérséklet-tartományban megakadályozza a térháló kollapszusát. Ezzel szemben a mag-héj szerkezetű mikrogélek esetében egyértelműen látható a pNIPAm láncok kollapszusa, függetlenül attól, hogy azok a magban vagy a héjban helyezkedtek-e el, ami összhangban van az irodalomban korábban hasonló mag-héj szerkezetű mikrogélek esetében tapasztalt viselkedéssel. [147] Ugyanakkor, a pNIPAm-ko-10%AAc-héj-

pNIPAm mikrogél esetén is az *LCST* érték eltolódása tapasztalható, ami egyértelműen azzal magyarázható, hogy a héj monomerjeit tartalmazó elegyet még azelőtt a reaktorba adagoltam, hogy a mag monomerjei elreagáltak volna. Így ebben az esetben a pNIPAm-ko-10%AAc-héj-pNIPAm mikrogél részecske héjában hozzávetőleg 1% akrilsav komonomer volt található. Összefoglalva, a kinetikai vizsgálatok és a részecskék hőmérsékletfüggő duzzadási viselkedésének birtokában elmondható, hogy a mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítása sikeresen megtörtént.

Munkám következő lépéseként megvizsgáltam, hogy az egy, ill. két lépésben előállított pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecskék duzzadási tulajdonságai milyen mértékben hasonlítanak egymáshoz. Ennek érdekében pNIPAm ( $c_{mag}=45$  mM) mikrogél részecskék felületén 10 mol% AAc tartalmú pNIPAm-ko-10%AAc ( $c_{héj}=45$  mM) kopolimer héjat állítottam elő két különböző módszer felhasználásával. Az első esetben Jones és munkatársai által leírt két-üst módszert alkalmaztam, amely során előbb a pNIPAm mag részecske előállítása történt meg, majd egy újabb reakcióban ezt alkalmaztam nukleációs magként a héj kialakítása során. [6, 156-157] A két lépést a mag részecskék hosszadalmas tisztítása választotta el egymástól. A második esetben a pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecskék előállítását egy lépésben végeztem el. Az eljárás során az előzőekben bemutatotthoz hasonlóan előbb a pNIPAm ( $c_{mag}=45$  mM) mag részecske szintézisét kezdtem el, majd megfelelő konverziós elérésekor (>97%) a héj monomerjeit ( $c_{héj}=45$  mM (NIPAm, BA, AAc)) tartalmazó törzsoldatot teljes mennyiségében a reakcióelegyhez adagoltam. Ezzel elérhető, hogy a héj monomerjei a már kialakult mikrogél részecske felületi rétegébe épülve kialakítsák a kívánt héjat. Az előállítás során vett kinetikai mintákat elemezve a 21. ábra (b) paneljén bemutatott eredményekhez hasonlóan megállapítható, hogy mind a mag, mind a héj monomerjei maradéktalanul elreagáltak, továbbá a BA keresztkapcsolószer ebben az esetben is gyorsabban épül be a polimer térhálóba, ami inhomogén keresztkötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék kialakulásához vezet. A héjat felépítő AAc és NIPAm monomerek ugyanakkor azonos sebességgel reagálnak, így az AAc komonomer eloszlás a héjban egyenletesnek tekinthető.

A monomer adagolásos egy-üst eljárás működőképességének, illetve hatékonyságának bizonyítására megvizsgáltam az egy, illetve két lépésben előállított pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő duzzadását a 20-80 °C hőmérséklet-tartományban pH 6,5 kémhatáson. A mérés eredményéül kapott duzzadásgörbék a 23. ábrán láthatók. Az eredmények alapján elmondható, hogy a mikrogél részecskék mindkét esetben az

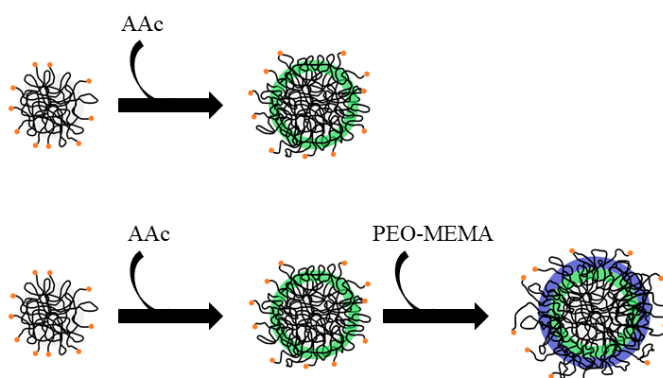
irodalomban megszokott komplex fázistulajdonságot mutatnak, köszönhetően a mag és a héj egymásra ható eltérő duzzadásának és összetételének. Így belátható, hogy az egy lépéses szintézis módszerrel sikeresen állítottam elő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket. A két görbét összevetve látható, hogy az egy lépéses módszerrel előállított mikrogél részecske kezdeti duzzadása nagyobb. Ez a jelenség nem magyarázható a pNIPAm homopolimerek esetében bemutatott homogénebb keresztkötelessűrűség-eloszlással, ugyanis jelen esetben a részecskék előállításából kifolyólag nem várható ilyen jellegű különbség. Így az eltérés csak az egy lépésben előállított pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecske nagyobb akrilsav tartalmára vezethető vissza. Ezzel bizonyítható, hogy a két-üst eljárással szemben a monomer adagolásos egy-üst eljárás egy hatékonyabb módszer mag-héj szerkezetű kopolimer mikrogél részecskék előállítására. A duzzadási görbék végső szakaszát figyelembe véve látható, hogy a részecskék végső kollapszált mérete közel azonos. Ez alapján elmondható, hogy a részecskék hasonló mennyiségű monomert tartalmaztak.



23. ábra A monomeradagolásos egy-üst eljárással, illetve a hagyományos két-üst eljárással készült pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%AAc mikrogél részecskék ( $c_{mag}=45$  mM,  $c_{héj}= 45$ mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\theta=80$  °C) hőmérsékletfüggő duzzadása pH 6,5 kémhatáson mérve (ionerősség 10 mM). Bár az az egyes pontokhoz tartozó hibaterjedés átlagosan  $d_h \pm 5\%$ -nak adódott azonban az ábra jobb átláthatósága miatt az egyes pontokhoz tartozó hibák nem kerültek feltüntetésre.

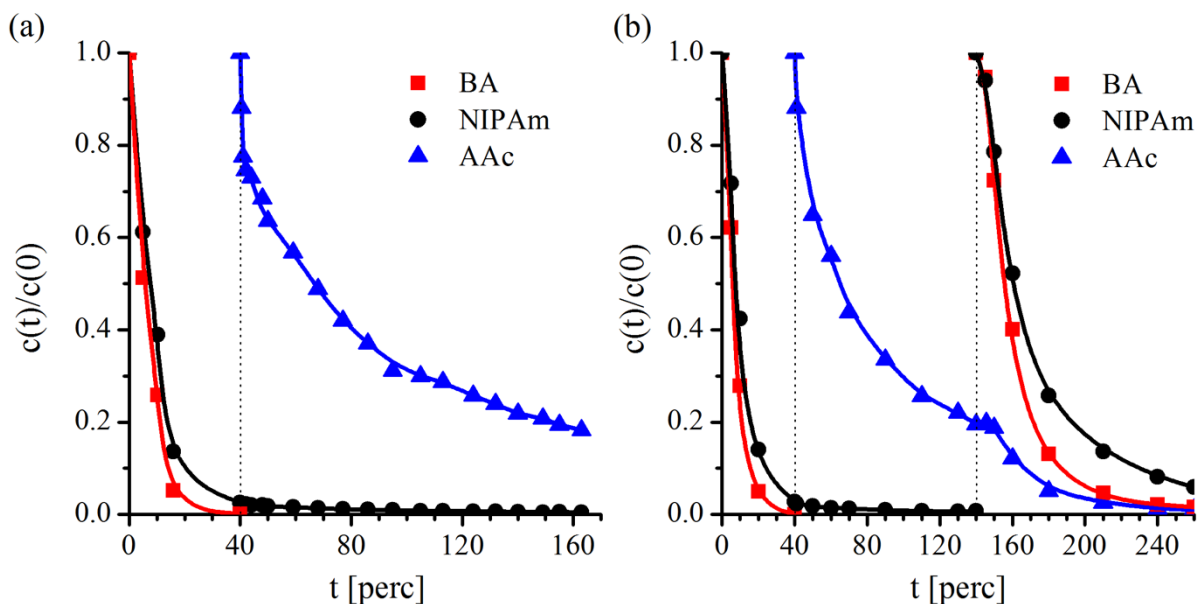
*Tiszta polielektrolit és dupla hidrofil héjat tartalmazó mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállítása egy lépéses szintézismódszerrel.* Az egy lépéses szintézismódszer hatékonyságát figyelembe véve munkám következő lépésében egy tiszta polielektrolit héjjal rendelkező mikrogél szintézisét tűztem ki célul. Tisztán hidrofil héjak előállítására eddig az irodalomban nem volt példa. Ez elsősorban a mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék

előállítására használt módszerek sajátossága miatt volt így. Az eljárás közben ugyanis a második lépésben, a héj sikeres kialakításának egyik feltétele, hogy a reakcióelegyben képződő polimer láncok kollapszáljanak és a szintéziselegyből a magrészcskék felületére csapódjanak ki. Ha azonban a szintézis során túl sok hidrophil monomert alkalmazunk, úgy megakadályozzuk a képződő láncok kollapszusát, ennek következtében pedig nem épülnek be a magként szolgáló részecske felületi rétegébe. Ezzel szemben az egy lépéses módszer folyamán a monomerek a mag részecske felületén immobilizált gyökökkel reagálnak. Ennél fogva az egyes monomerek egyből a felületi rétegbe épülnek be a szintézis során.



24. ábra AAC és PEO tartalmú mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék monomeradagolásos egy-üst technikával történő előállításának sematikus ábrázolása. Az ábrán a fekete láncok a pNIPAm polimer láncokat jelölik, amíg a narancssárga pöttyök az iniciátor molekulákból képződő aktív gyökök jelölésére szolgálnak. A különböző színű rétegek a kialakított héjak jelölésére szolgálnak.

Munkám következő lépésében így tisztán akrilsav tartalmú héjat ( $c_{héj}=45$  mM) szerettem volna kialakítani pNIPAm mag ( $c_{mag}=45$  mM) részecske felületén. Az eljárás során a fentiekben bemutatott módon a magot alkotó monomereket a reaktorba mértem be, majd az iniciátor oldat adagolásával elkezdtem a reakciót. A szintézist megfelelően nagy konverzióig folytatva (>97%) kialakítottam a mag részecskét. Ezek után a számított mennyiségű akrilsavat a szintézis elegyhez adtam, és a reakciót további két órán keresztül folytattam. A szintézis során vett kinetikai mintákból meghatároztam az egyes monomerek koncentrációjának időbeli változása (25. ábra (a) panel). A reakció kinetikai görbéje alapján megállapítható, hogy a rendszerhez adagolt akrilsav beépülése az adagolást követően a várakozásoknak megfelelően megkezdődik. Ugyanakkor a reakció előre haladásával az akrilsav reakciósebessége csökken és két óra után a hozzáadott akrilsav mennyiségének csupán 80%-a épült be a részecskébe.

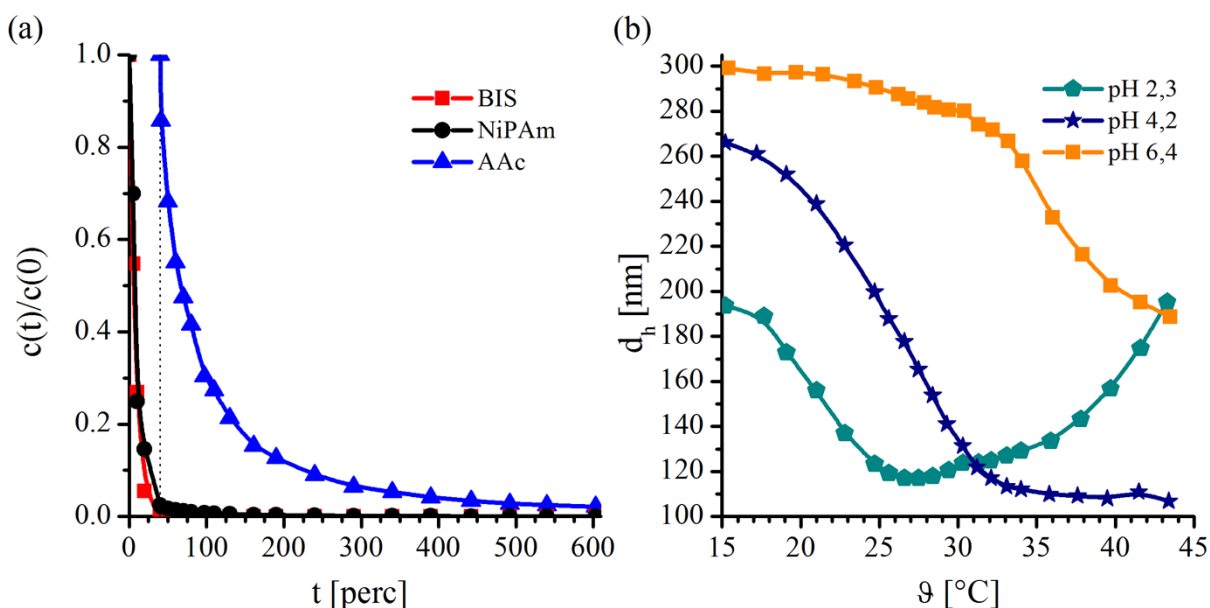


25. ábra a) pNIPAm)-héj-pAAc mikrogél részecske szintézise során a monomerek koncentrációjának változása az idő függvényében ( $c_{mag}=45$  mM,  $c_{héj}=45$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C), illetve (b) a pNIPAm-héj-pAAc-héj-pNIPAm-ko-AAc mikrogél részecske szintézise során a monomerek koncentrációjának változása az idő függvényében ( $c_{mag}=45$  mM,  $c_{héj1}=45$  mM,  $c_{héj2}=45$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C). Az (a) és (b) panel esetében az egyes mérésekhez tartozó hibák kisebbnek bizonyultak mint az ábrázolt pont mérete, így az ábrán nem kerültek feltüntetésre.

Annak kiderítésére, hogy miért lassul le a reakció további vizsgálatokat végeztem. Bár a reakciót folyamatosan áramló nitrogén gáz segítségével inert atmoszférában végezzük, ugyanakkor felmerülhet, hogy a reakció sebességének csökkenéséért az aktív gyökök számának csökkenése lehet a felelős. Így elvégeztem egy kísérletet, ahol pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske szintézise során az akrilsav monomer beépülés lassulásának végső szakaszában (140. perc) újabb NIPAm és BA monomereket tartalmazó keveréket ( $c_{tot}=45$  mM) adtam a reakció elegyhez (25. ábra (b) panel). A szintézis során vett kinetikai minták elemzésével kapott monomer koncentrációk alapján megállapítható, hogy a rendszerhez adagolt további monomerek az akrilsav komonomerrel együtt elreagáltak. Ugyan kismértékű lassulás megfigyelhető a reakció sebességekben, de ez az aktív gyökök koncentrációjának mintavétel miatt bekövetkező csökkenésével is (~15%) magyarázható. Ennek alapján megállapítható, hogy az aktív gyökök koncentrációja nem csökken számottevő mértékben az akrilsav polimerizációja során a szintéziselegyen. Mivel a kinetikai mérések alapján az akrilsav reakciója ugyan lelassul de nem áll le, így munkám következő lépésében egy tíz órás szintézis végeztem el pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecskék előállítására. A szintézis során vett minták elemzése után kapott kinetikai görbék láthatók a 26. ábra (a) paneljén. Az ábra alapján



elmondható, hogy a szintézisidő leteltével a szintéziselegyhez adagolt akrilsav közel teljes mennyiségében elreagált (~98%-os konverzió).



26. ábra (a) pNIPAm)-háj-pAAc mikrogél részecske szintézise során a monomerek koncentrációjának változása az idő függvényében ( $c_{mag}=45$  mM,  $c_{háj}=45$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C), illetve (b) a pNIPAm-háj-pAAc mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadása különböző pH értékeken (az ionerősség a mérés során 10 mM volt). Az (a) és (b) panel esetében az egyes mérésekhez tartozó hibák kisebbnek bizonyultak mint az ábrázolt pont mérete, így az ábrán nem kerültek feltüntetésre.

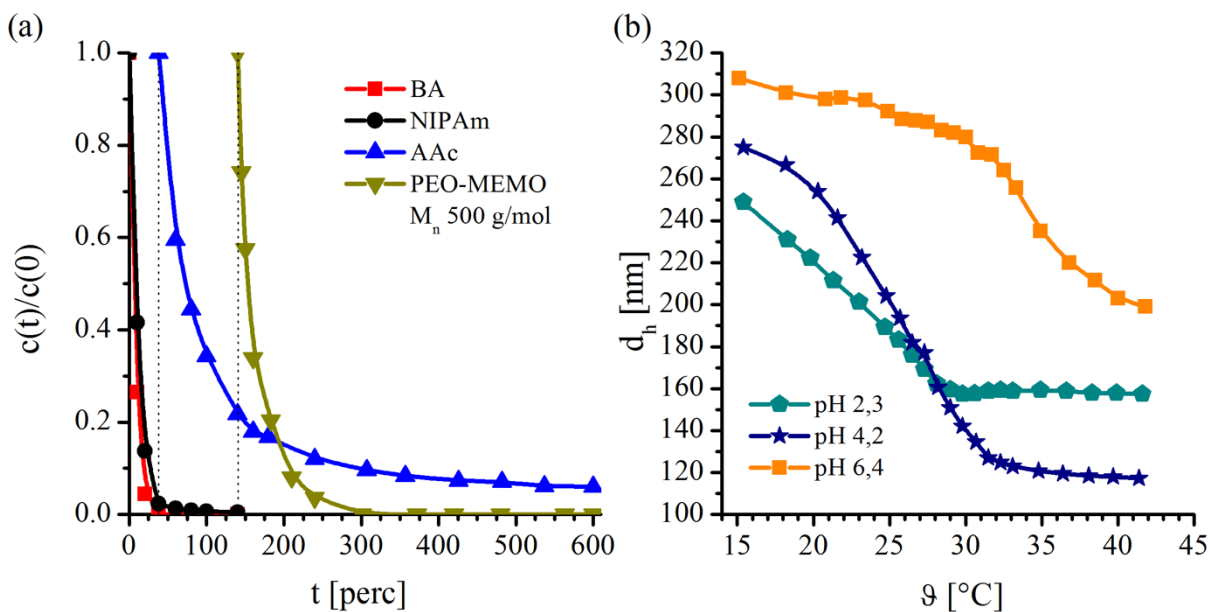
Annak megállapítására, hogy az elreagált akrilsav komonomer mekkora része épült be valójában a mikrogél részecske felületébe, elvégeztem egy további szintézist. A szintézis során 90 mM pNIPAm magon 90 mM akrilsav héjat tartalmazó mag-háj részecske szintetizálása volt a célom, a monomerek mennyiségének megváltoztatásán túl a szintézis hosszát húsz órára emeltem. A reakció körülményei minden másban megegyeztek a korábbiakkal ( $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C). A reakció sikeres elvégzését követően (amelyet szintén HPLC mérésekkel vizsgáltam) a pNIPAm-háj-pAAc mikrogél részecskéket ultracentrifuga felhasználásával (pH 7, három ülepités és diszpergálás) tisztítottam meg az oligomerektől és egyéb szennyeződésektől, majd a tisztított diszperziót liofilizáltam. Ezt követően a mikrogél részecskék törzsoldatát konduktometriásan titráltam az akrilsav tartalom meghatározásához. A titrálási eredmények alapján elmondható, hogy a pNIPAm mikrogél magon 43,7 mM akrilsavat tartalmazó héj épült ki, ami a hozzáadott akrilsav ~50%-ának beépülését jelenti a mikrogél részecske héjába.

Munkámat a továbbiakban a pNIPAm-háj-pAAc mikrogél részecske mag-háj szerkezetének igazolásával folytattam. Ennek érdekében megvizsgáltam a rendszer hőmérsékletfüggő

duzzadását különböző pH-értékeken. (26. ábra (b) panel). A pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadása jelentősen függ a közeg kémhatásától, amely arra utal, hogy nagy mennyiségű akrilsavat tartalmaz. A részecske erősen savas közegben (pH 2,3) mért duzzadása egyedi hőmérsékletfüggést mutat. pH 2,3 értéken a részecskében levő ionos akrilsav csoportok disszociációja szinte teljesen visszaszorul, amelynek következtében a héjban levő pAAc láncok hidrofób jellegűvé válnak. A hidrofób jellegű láncok jelenlétében a részecske *VP*TT értéke alacsonyabb hőmérséklet felé tolódik el (25°C), amely alátámasztja egy akrilsavban gazdag héj jelenlétét. A hőmérséklet emelésével ugyanakkor a gél kollapszusát követően, a mikrogél részecskék aggregációja látható. A pH érték emelésével a pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske kezdeti duzzadása nagymértékben nő, illetve a részecske *VP*TT értéke is magasabb hőmérsékletek felé tolódik el. pH 6,4 értéken a részecske duzzadása a legnagyobb a teljes mértékben disszociált karboxil-csoportok elektrosztatikus kölcsönhatása miatt. A hőmérséklet emelésével ugyanakkor a részecske pNIPAm magjának kollapszusa figyelhető meg, amely a szokásostól eltérően 35°C-on következik be. A *VP*TT érték kismértékű növekedése a mag és a héj egymásra hatásából adódik, ugyanis a hidrofil héj megakadályozza a mag pNIPAm homopolimerek esetében megszokott hőmérsékleten (32°C) való kollapszusát. Amint az a pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske pH 2 értéken mért hőmérsékletfüggő viselkedéséből látható a kollapszust követően a mikrogél részecske aggregációja figyelhető meg. Ez a tulajdonság sok alkalmazás során használhatatlanná teszi az előállított mikrogél részecskét, így munkám következő lépésében sztérikusan stabilizált pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecskék előállítása volt a célom. Ennek elérésére az előállított mag-héj szerkezetű részecske felületén egy további hidrofil héjat szerettem volna kialakítani. A héj kialakítását poli(etilén-oxid-metil-éter-metakrilát) (PEO-MEMA) monomer adagolásával igyekeztem elérni. A polietilén-oxid egy közismert biokompatibilis polimer, amely sztérikus stabilizálás révén biztosíthatja a pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske stabilitását változatos körülmények között.

pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecske előállítása során a fentiekkel megegyezően kezdtem meg a pNIPAm-héj-pAAc részecske előállítását, majd az akrilsav monomerek 80%-os konverziójánál adagoltam a PEO-MEMA monomereket a szintéziselegyhez. Ezek után a reakciót további 7,5 órán keresztül folytattam. Munkám során a megfelelő stabilitás elérésének érdekében több molekulatömegű PEO-MEMA makromonomer (500, 1000, 2000 g/mol) felhasználásával állítottam elő dupla hidrofil héjat tartalmazó p(NiPAm)-héj-p(AAc)-héj-PEO mikrogél részecskéket. A makromonomerek koncentrációját 10, illetve 20 mol%-ban maximalizáltam. A 10 mol% 500 g/mol molekulatömegű PEO-MEMA makromonomer

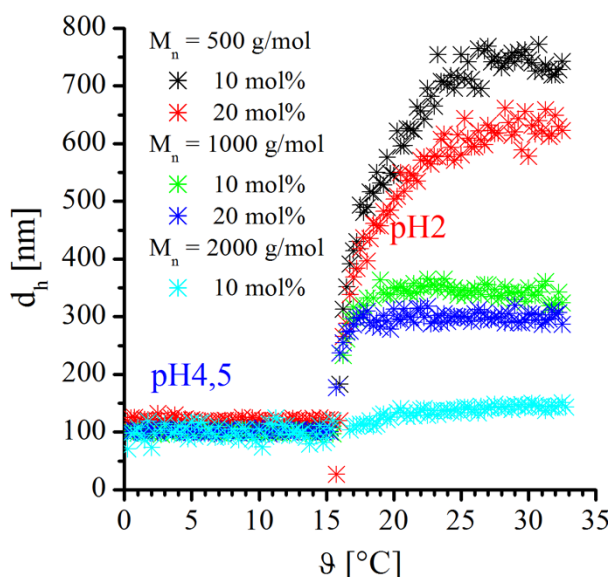
felhasználásával szintetizált pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO részecske esetében vett kinetikai minták vizsgálatával megállapítottam az egyes monomerek koncentrációjának időbeli változását. A kapott kinetikai görbék a 27. ábra (a). paneljén láthatók, amely alapján megállapítható, hogy a szintéziselegyhez adagolt makromonomer hiánytalanul elreagált a reakció ideje alatt. Sajnos a nagyobb molekulatömegű PEO-MEMA makromonomerek esetében nem volt lehetőségem ugyanezt a vizsgálatot elvégezni, mivel a felhasznált technika (HPLC) nem teszi lehetővé ilyen molekulatömegű komponensek elválasztását.



27. ábra pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecskék előállításával nyert eredmények ábrázolása; (a) pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO ( $c_{mag}=45$  mM,  $c_{héj1}=45$  mM,  $c_{héj2}=9$  mM,  $c_{SDS}=0,65$  mM,  $c_{APS}=1,20$  mM,  $\vartheta=80$  °C,  $M_{PEO}=500$  g/mol) mikrogél részecske előállítása során az egyes monomerek koncentrációjának időben való változása; (b) pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO ( $c_{héj2}=9$  mM,  $M_{PEO}=1000$  g/mol) mikrogél részecske hőmérsékletfüggő duzzadása különböző pH értékeken ábrázolva. Az (a) és (b) panel esetében az egyes mérésekhez tartozó hibák kisebbnek bizonyultak mint az ábrázolt pont mérete, így az ábrán nem kerültek feltüntetésre.

Annak igazolására, hogy sikeresen állítottam elő dupla hidrofíliát tartalmazó pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecskéket megvizsgáltam (az 1000 g/mol molekulatömegű PEO-héjat tartalmazó mikrogél részecske esetében) a hőmérsékletfüggő duzzadásukat különböző pH értékeken, amelyet a PEO-héjat nem tartalmazó pNIPAm-héj-pAAc viselkedésével vettem össze. A vizsgálatok alapján elmondható, hogy a két részecske viselkedése nagy hasonlóságot mutat pH 4 és pH 6,5 értéken, ahol a mikrogélben levő akrilsav monomerek disszociációja miatt jelentős az elektrosztatikus taszításból eredő duzzadás. Megállapítható, hogy a PEO-héjat tartalmazó részecske mérete ezeken a pH értékeken hozzávetőleg 10 nm-el nagyobb, mint a PEO-héjat nem tartalmazó pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecskéé. Ez egyértelműen a rendszerhez adagolt PEO-MEMA monomerek beépülésére utaló jel. Ugyanakkor a két típusú

mag-héj részecske pH 2 kémhatáson mért hőmérsékletfüggő duzzadási görbéi jelentősen eltérnek egymástól. A görbék kezdeti szakaszán a pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO részecske duzzadása jóval nagyobb, mint a PEO héjat nem tartalmazó mikrogél esetében. Mivel a pNIPAm-héj-pAAc mikrogél részecske pH 2 értéken hidrofób jellegű akrilsav héjának köszönhetően csökkent duzzadással rendelkeznek, ezért a pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél megnövekedett duzzadása ugyancsak egy hidrofil PEO-héj jelenlétére utal. További különbség mutatkozik a hőmérsékletfüggésekben a gélek kollapszusát követő szakaszon, ugyanis amíg a pNIPAm-héj-pAAc részecske folyamatos aggregációja figyelhető meg, addig a 10 mol% 1000 g/mol PEO-MEMA monomerből felépülő héj esetében egy korlátozott aggregációs folyamat veszi kezdetét, ami egy idő után leáll. Ennek magyarázata, hogy az aggregációs folyamat addig tart, amíg az aggregálódó részecskékből annyi PEO-lánc nem kerül az aggregátumok felületére, ami már szterikus stabilitást biztosított az aggregátumok számára.



28. ábra p(NIPAm)-héj-p(AAc)-héj-PEO aggregációs állandóságának vizsgálata 40°C-on pH4,5-ről pH2-re ugrás esetén

Munkám során több molekulatömegű és koncentrációjú PEO héjat tartalmazó pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecskét állítottam elő. Ennek vizsgálatára, hogy az előállított mikrogélek stabilitására milyen hatással van a héjat alkotó PEO makromonomer molekulatömege és a héj kialakításához felhasznált mennyisége egy a pH pillanatnyi megváltoztatásán alapuló kísérletet végeztem el 40 °C-on. A kísérlet kezdetén a részecskék pH 4,5 kémhatású közegben voltak, majd számított mennyiségű sósav adagolásával hirtelen pH 2-re állítottam a rendszer kémhatását. A mérés során az aggregálódó részecskék méretét dinamikus fényszóródás méréssel követtem nyomon. A vizsgálat eredményeit a 28. ábrán

foglaltam össze. Az ábra alapján megállapítható, hogy a részecskék stabilitása egyre javul a felhasznált PEO-MEMA makromonomerek koncentrációjának és molekulatömegének növekedésével, és a 10 mol%-nyi 2000 g/mol molekulatömegű PEO-héjat tartalmazó részecske esetében már csak kismértékű aggregációt lehetett megfigyelni.

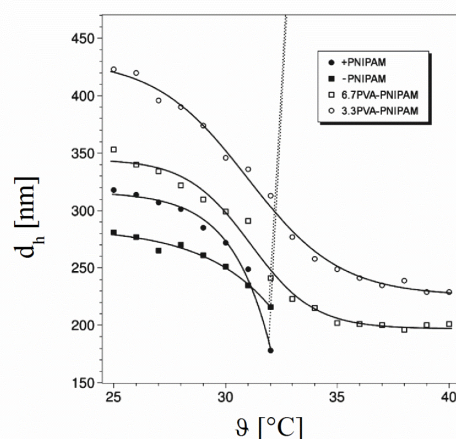
Fontos megemlíteni, hogy a 27. ábra (b) paneljén, illetve a 28. ábrán a 10 mol%-nyi 1000 g/mol PEO-MEMA makromonomert tartalmazó részecske esetében pH 2 értéken bemutatott aggregációs folyamatban tapasztalható különbségek (a hőmérsékletfüggés során kisebb mértékű aggregáció volt mérhető, mint a pH gyors változtatásán alapuló kísérletben) feltehetően a felszíni polimer láncok dinamikájával magyarázhatók. Ugyanis a hőmérsékletfüggés során egy elnyújtott, lassú kollapszust idézünk elő, ahol a hidrofil láncoknak elegendő idő áll a rendelkezésükre, hogy a felszínre jussanak, így sztérikus stabilitást biztosítanak a mikrogél részecske számára. Ugyanakkor a pH gyors módosítása esetében a környezetben bekövetkező változás olyan gyors, hogy a hidrofil polimer láncoknak nincs elegendő ideje a felszíni rétegbe jutni, ami a részecskék kisebb mértékű stabilitásához vezet.

Összességében elmondható, hogy munkám során sikeresen alkalmaztam az általam kidolgozott monomer adagolásos egy-üst eljárást mag-héj szerkezetű hidrofil héjat tartalmazó mikrogél részecskék előállítására. A korábbi módszerekkel ellentétben az új technika segítségével akár több egymásra épülő hidrofil héj is kialakítható a pNIPAm részecskék felszínén, a komonomerek mennyiségi korlátozása nélkül.

#### 4.3. pNIPAm-héj-pVA sztérikusan stabilizált mikrogél részecske előállítás

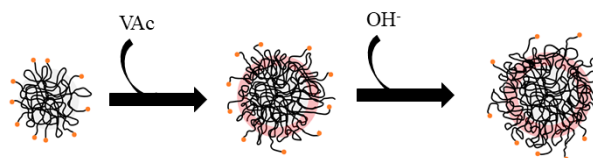
A kolloid részecskék stabilizálásának bevált módja, hogy hidrofil polimerek segítségével alakítunk ki egy adszorpciós réteget a részecske felszínén, amely réteg sztérikus stabilitást biztosít a részecske számára. Az így előállított kolloid részecskék általában nagy ionerősségű közegben (pl. fiziológias sóoldat) is megőrzik stabilitásukat. Az egyik első mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogélek előállításával foglalkozó munka Lyon és munkatársaitól származik, ahol a kutatók hidrofil, biokompatibilis polietilén-glikol (PEG) makromonomereket polimerizáltak a polimer térháló különböző rétegébe. [188] Munkájuk során többféle összetételű mag-héj szerkezetű PEG-et tartalmazó részecskét készítettek és azt tapasztalták, hogy a PEG hatékonyan beépül a mikrogél térhálójába, ugyanakkor a makromonomerek mennyiségének növelése a keletkező részecskék méreteloszlásának növekedését okozza és jelentősen kiszélesíti a részecskék térfogati fázisátmeneti hőmérsékletét is.

Yates és munkatársai sztérikusan stabilizált pNIPAm mikrogél részecskéket állított elő különböző molekulatömegű és mértékben hidrolizált polivinil-alkohol (pVA) polimer felhasználásával. [189] A pVA egy közismert hidrofil, biokompatibilis polimer, amelyet elterjedten alkalmaznak pl. emulziók készítésére. Mivel a pVA polimereket polivinil-acetát (pVAc) hidrolízisével készítik, így különböző mértékben hidrolizált pVA polimerek állíthatók elő. Felhasználásuk során gyakran használják ki, hogy amíg a pVA csoportok erősen hidrofilek, addig a pVAc szegmensek hidrofób jellegűek. Ez a tulajdonság kamatoztatható pNIPAm mikrogélek szintézise során is. Ugyanis a szintézis során a kollapszált mikrogél részecskék felülete hidrofób jellegű, így a részlegesen hidrolizált pVAc hidrofób szegmensein keresztül adszorbeálódik a részecske felszínén, és az vizes tömbfázisba nyúló hidrofil pVA komponensei révén sztérikus stabilitást biztosít a képződő részecske számára. Yates és munkatársai munkájuk során különböző összetételű és mennyiségű pVA makromolekulát alkalmaztak, mint stabilizátort a részecske előállításánál, amelynek eredményeként mag-héj szerkezetű sztérikusan stabil mikrogél részecskéket kaptak. Az előállított részecskék kolloid stabilitását a részecskék 100 mM kálium-klorid oldatban való hőmérsékletfüggő méretének stabilitásával szemléltették (29. ábra). Bár az előállított mikrogél részecskék stabilnak bizonyultak fiziológias körülmények között, a pNIPAm polimerek  $V_{PTT}$  értéke kiszélesedett, ráadásul mivel a felhasznált pVA héj csupán fizikai kölcsönhatások révén kapcsolódott a mikrogél részecskéhez, így amint az adszorpciós kölcsönhatások megváltoztak a részecske környezetében a sztérikus stabilitást biztosító polimerek távoztak a felszínről és a részecskék aggregálni kezdtek.



29. ábra Yates és munkatársai által előállított adszorbeált pVA felületi réteget tartalmazó pNIPAm mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő mérete 100 mM KCl oldatban mérve. [189]

A 4.2. fejeztben dupla hidrofíil héjat tartalmazó pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecskék előállítását mutattam be. A dupla hidrofíil héjat tartalmazó mikrogél külső PEO-héja a részecske sztérikus stabilitásáért volt felelős, ugyanakkor a mikrogél részecske pH-függő viselkedésnek tanulmányozása alapján elmondható, hogy még a legnagyobb vizsgált móltömegű (2000 g/mól) PEO makromonomer alkalmazása esetén is megfigyelhető volt a részecskék kismértékű aggregációja. A PEO héj által stabilizált részecskék esetén további problémát jelenthet, hogy magasabb hőmérsékleten a héjban feldúsuló PEO makromolekulák elérik felhősödési pontjukat és kicsapódnak, ami szintén a mikrogél részecskék aggregációjához, majd kicsapódásához vezethet. Ezért munkám következő lépésében egy olyan hidrofíil héj kialakítását szerettem volna megvalósítani, ami széles hőmérséklet, pH és ionerősség tartományban képes stabilizálni pNIPAm mikrogél részecskéket. Mivel a pVA polimer minden szempontból megfelelt az elvárásaimnak, így pNIPAm-héj-pVA sztérikus stabilizált mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítását tűztem ki célul. A kémiailag kötött pVA héj kialakítását a pAAc héjhoz hasonlóan egy lépésben monomerek kontrollált adagolásával szerettem volna elérni. Ugyanakkor a vinil-alkohol egy ismert enol-keto tautomerizációs reakcióban acetaldehiddé alakul, amely lehetetlenné teszi polimerizációját. Így az iparban is elterjedt módon, a pVA héj kialakítását pVAc héj hidrolízisével kívántam elérni.

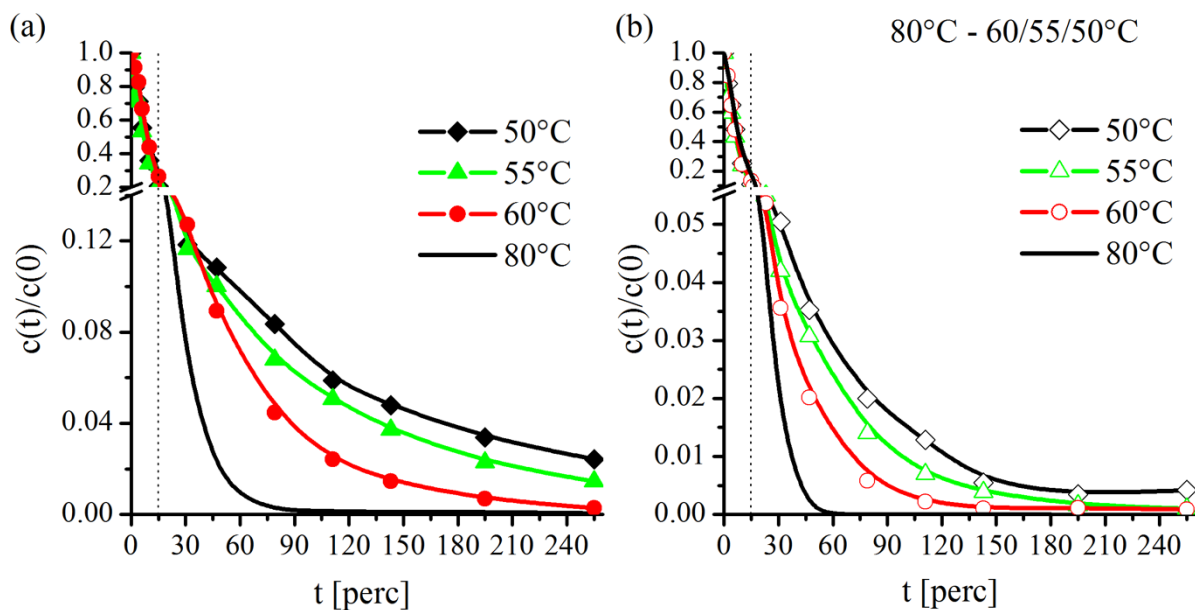


30. ábra VAc tartalmú mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállításának és hidrolizálásának. Az ábrán a fekete láncok a pNIPAm polimer láncokat jelölik, míg a narancssárga pöttyök az iniciátor molekulákból képződő aktív gyökök jelölésére szolgálnak. A különböző színű rétegek a kialakított héjak jelölésére szolgálnak.

A pVAc héj kialakítása esetén további előnyt jelent, hogy a polimer hidrofób jellegű, így nem duzzasztja a kialakuló mag-héj szerkezetű mikrogél részecske felületi rétegét. Mindazonáltal a pVAc polimert felépítő vinil-acetát monomer alacsony forráspontja (72-73 °C) és illékonyága jelentős problémát okoz a mikrogél részecskék szintézise során, amit jellemzően 70-80 °C-on folyamatos nitrogénáram mellett szokás végezni, az inert atmoszféra fenntartásának érdekében. Mivel a 80 °C meghaladja a monomer forráspontját, így ezen a hőmérsékleten azt rövid idő alatt kidesztilláljuk a szintéziseleget, a nitrogénárammal pedig eltávolítjuk a gőz formájú monomert a légtérből. Így a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske előállítására egy új eljárás kidolgozására volt szükség. Ezért egy olyan duplafalú, termosztálható, egy csiszolatos kimenettel rendelkező reaktort használtam, amely nem tartalmazott hidegpontot. A reaktor kimenetét szeptummal duplán lezárt csiszolatos dugóval biztosítottam. A szintézis során a reaktor állandó nitrogéntúlnyomás alatt volt. A reaktor vinil-acetát monomerre vonatkozó megtartóképességét 60 °C-on ismert töménységű vinil-acetát oldat koncentrációjának időben való követésével (24 óra) bizonyítottam, amely alapján elmondható, hogy a vinil-acetát monomer koncentrációja a reaktorban egy nap elteltével is hibahatáron belül megegyezett a kiindulási koncentrációval.

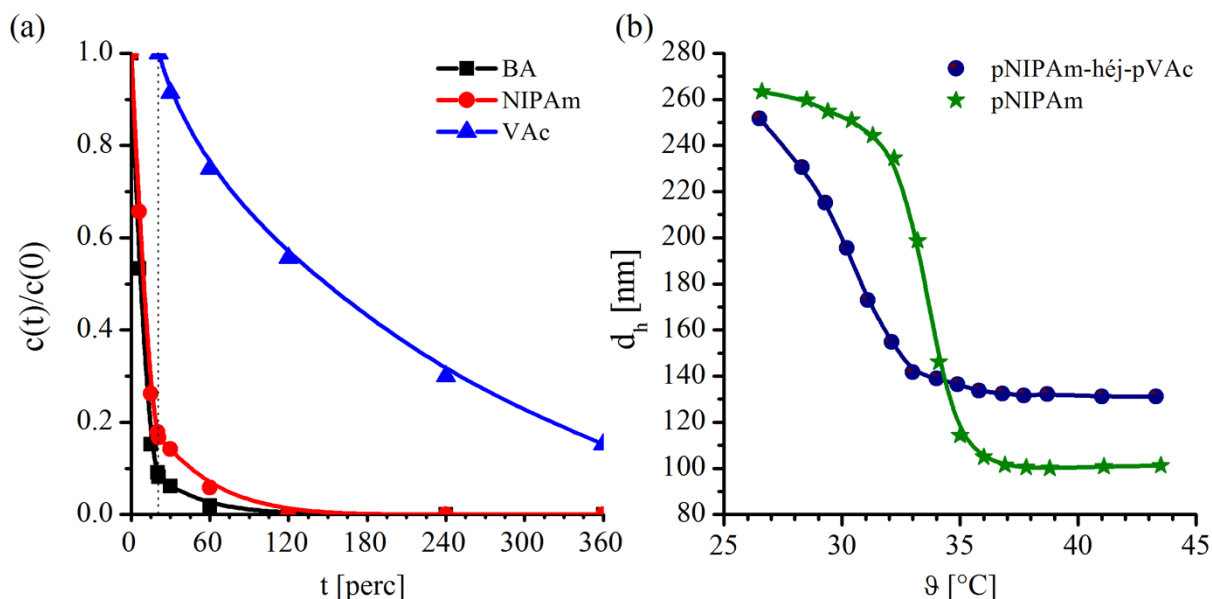
Mivel a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék előállításához a hagyományosan alkalmazott 70-80 °C-os szintézishőmérséklet nem megfelelő, az ugyanis a vinil-acetát monomer oldatból való kidesztillálásához vezetne, ezért az elegy hőmérsékletét a monomer forráspontja alá kell csökkenteni. Azonban a szintéziselegy hőmérséklete nem csökkenthető egy adott érték alá, hiszen Pelton és munkatársai megmutatták, hogy monodiszperz méreteloszlású részecskék előállításának egyik feltétele a reakció pillanatszerű inicializálása, továbbá az iniciátorként alkalmazott perszulfát vegyület csak egy kritikus hőmérséklet felett (60 °C) képes a reakció elindítására. [3]





31. ábra pNIPAm mikrogél részecskék szintézise során a hőmérséklet változtatásának hatása a reakció kinetikájára (a) NIPAm, míg (b) BA monomer jelenlétében. Az egyes pontokhoz tartozó hibaterjedés kisebbnek bizonyult a HPLC vizsgálat során, mint az ábrázoláshoz használt jelölők mérete, így az egyes pontokhoz tartozó hibák nem kerültek feltüntetésére.

Így annak érdekében, hogy egyaránt biztosítsam a reakció pillanatszerű elindítását és a vinil-acetát monomerek oldatban tartását, így egy a hőmérséklet gyors megváltoztatásán alapuló szintézismódszert dolgoztam ki. Az eljárás lényege, hogy a magul szolgáló pNIPAm mikrogél részecske szintézisét 80 °C-on kezdtem el, majd a megfelelő konverzió elérése után a reaktor hőmérsékletét biztosító 80 °C-on üzemelő termosztátot hirtelen kicseréltem, egy alacsonyabb, előre beállított hőmérsékleten működő termosztátra. Annak érdekében, hogy a reakció sebessége ne lassuljon le végzetesen, a reakció kinetikáját három különböző hőmérsékletre való ugrás esetén is megvizsgáltam. Az egyes monomerek (NIPAm, BA) koncentrációjának változása a 31. ábrán látható. Az ábra alapján elmondható, hogy a hőmérséklet csökkentésének hatására a reakciósebességek jelentős lassulásával kell számolni. Ugyanakkor a kísérletek azt mutatták, hogy elegendő idő elteltével a monomerek minden esetben elreagáltak. A szintézis eredményeül keletkezett mikrogél részecskéket megvizsgálva elmondható, hogy a hőmérséklet gyors változtatása nem volt hatással a részecske méreteloszlására, azaz monodiszperz mikrogél részecskéket kaptam. Mindazonáltal a reakciósebesség megfelelő értéken tartásához a kimért kinetikai görbék a vinil-acetát héj kialakítását 60 °C-on kíséreltem meg elvégezni.



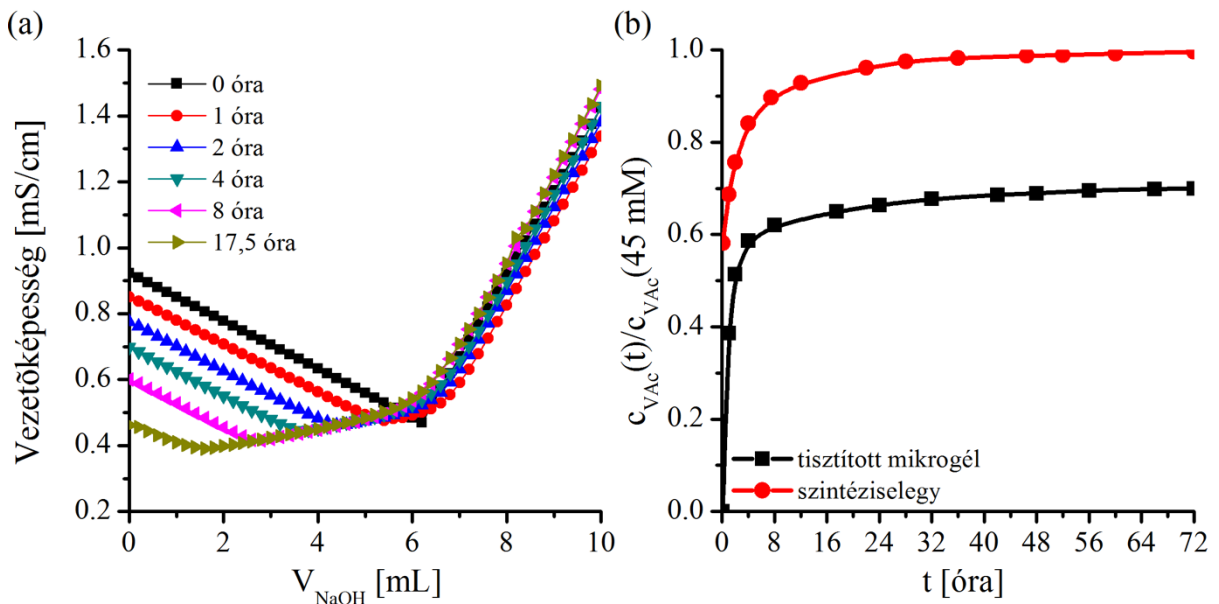
32. ábra (a) pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske előállításánál az alkalmazott monomerek koncentrációjának változása a reakcióidő függvényében ábrázolva, illetve (b) a szintézis során előállított pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske hőmérsékletfüggő hidrodinamikai mérete tiszta vízben mérve. Az (a) és (b) panel esetében is az egyes pontokhoz tartozó hibaterjedés kisebbnek bizonyult, mint az ábrázoláshoz használt jelölők mérete, így az egyes pontokhoz tartozó hibák nem kerültek feltüntetésre.

Munkám következő lépéseként a fenti eredményt hasznosítva elvégeztem a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék előállítására irányuló szintézist. A reakciót a pNIPAm mag ( $c_{mag} = 45\text{mM}$ ) részecske szintézisével kezdtem  $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on. A mag részecske szintézisét 75%-os konverzióértékig (15. perc)  $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on végeztem, majd a reakcióelegy hőmérsékletet  $60\text{ }^\circ\text{C}$ -ra csökkentettem és 5 percet vártam az egyensúly beállítására. A szintézist a VAc törzsoldat pillanatszerű adagolásával folytattam a 20. percen (80%-os konverzió). A reakciót a 360. percen gyors hűtéssel és levegő átbuborékolásával állítottam le.

A reakció során vett kinetikai minták felhasználásával meghatároztam a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske szintézise során a monomerek koncentrációjának változását az idő függvényében (32. ábra (a) panel). A monomerek kinetikai görbéi alapján elmondható, hogy a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske előállításánál a magot alkotó NIPAm és BA monomerek teljes mennyiségükben elreagáltak, azonban a második lépésben a szintéziselegyhez adott VAc monomerek 20%-a a szintéziselegyben maradt. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a szintézis során alkalmazott reaktor tömítettsége nem volt megfelelő és a reaktorba bejutó oxigén molekulák inhibitoroként hatottak az aktív láncok egy részére, amelynek következtében a reakció sebessége lelassult.

A pNIPAm-héj-pVAc mag-héj szerkezetű mikrogél részecske sikeres előállításának igazolására dinamikus fényszóródás méréssel meghatároztam a mikrogél hőmérsékletfüggő

hidrodinamikaméretét (32. ábra (b) panel). A pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske héját felépítő pVAc láncok hidrofób jellegű polimerek. Így amennyiben a mag-héj szerkezetű mikrogél részecske előállítása sikeres volt, abban az esetben az *LCST* érték kisebb hőmérséklet értékek felé tolódását kell tapasztalnunk. Referenciaként a pNIPAm-héj-pVAc ( $c_{tot}=90\text{mM}$ ) mikrogél részecske magjául szolgáló pNIPAm ( $c_{tot}=45\text{mM}$ ) mikrogél részecske hőmérsékletfüggő méretét is meghatároztam. Az ábra alapján elmondható, hogy az előállított pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske kisebb kezdeti duzzadással rendelkezik és a géllkollapszus értéke is alacsonyabb hőmérsékletre tolódott el. Emellett megfigyelhető a pNIPAm homopolimerek viselkedésétől eltérően a részecske folyamatos zsugorodása a hőmérséklet emelkedésével. Végezetül a kollapszált részecskék méretét összehasonlítva elmondható, hogy az előállított pNIPAm-héj-pVAc mag-héj részecske nagyobb mérettel rendelkezett, mint a magként szolgáló pNIPAm mikrogél, amely egy felületi polimer réteg kialakulását jelzi. A fenti eredmények mind arra engednek következtetni, hogy a hőmérséklet gyors változtatásán alapuló módszer segítségével sikeresen állítottam elő pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskéket.

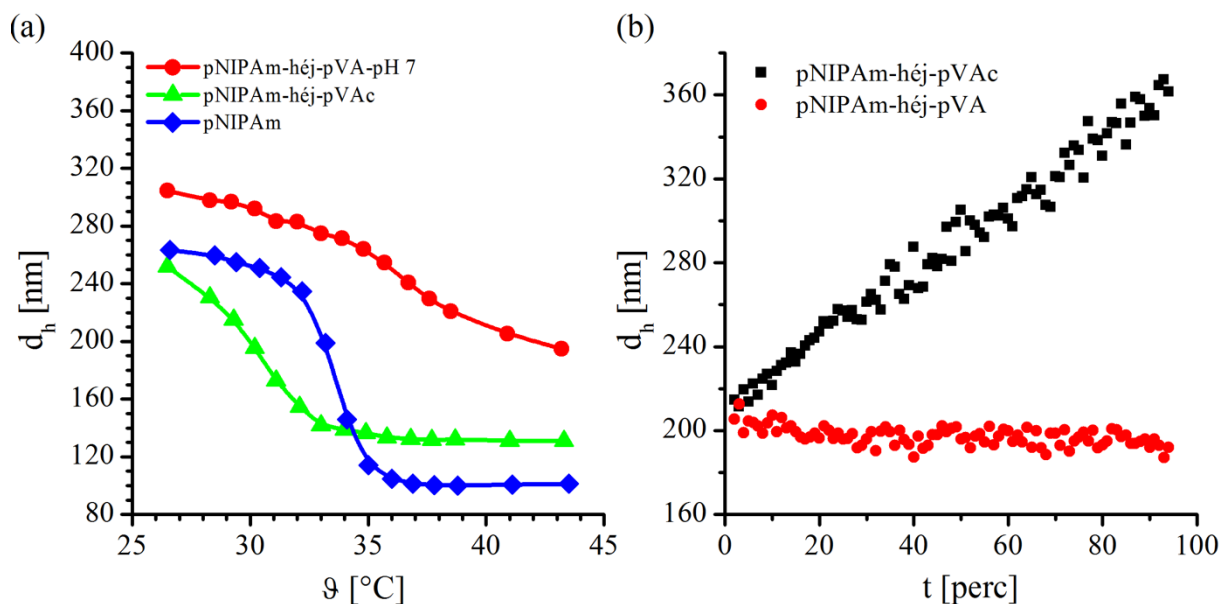


33. ábra (a) pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék hidrolízise során vett minták konduktometriás titrálásával nyert titrálási görbék. (b) pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék pVAc héjának hidrolízise során az elhidrolizált VAc mennyiségének függése a hidrolízisidőtől.

Munkám következő lépésében a pNIPAm-héj-pVAc mikrogél sikeres szintézise után, sztérikusan stabilizált pNIPAm-héj-pVA hidrofíl héjat tartalmazó részecske előállítását volt a célom. A pVA héjat az előzetesen szintetizált pVAc héj lúgos hidrolízisével szerettem volna kialakítani. Ehhez a tisztított mikrogél részecskékből készített ismert töménységű diszperziót

inert gáz atmoszférában 30 °C-on három napon keresztül reagáltattam. A diszperzió pH értékét 1 M koncentrációjú nátrium-hidroxid oldat adagolásával pH 12,7-re állítottam be. A reakció időtartama alatt adott időközönként több mintát is vettem. A vinil-acetát csoport lúgos hidrolízise során ecetsav keletkezik melléktermékként, amelynek mennyisége titrálással meghatározható, ennek eredményéből pedig következtethetünk a részecske felületére beépült vinil-acetát mennyiségére. A hidrolízis során különböző időpontokban vett minták segítségével továbbá meghatározható a hidrolízis időbeli lefolyása. A hidrolízis kinetikájának ismerete alapján akár különböző arányú pVA/VAc kopolimer héj is előállítható. Munkám során mind a szintéziselegy, mind pedig a tisztított mikrogél részecskék lúgos hidrolízisét elvégeztem. A pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecske héjának lúgos hidrolízise során vett minták elemzéséből kapott görbék a 33. ábrán láthatók. A 33. ábra (a) paneljén a hidrolízis során vett minták konduktometriás titrálási görbéit ábrázoltam. A 33. ábra (b) paneljén az egyes minták esetében mért vinil-acetát tartalmat a szintéziselegyhez adagolt összes vinil-acetát monomer mennyiségére vonatkoztatva mutatom be. Az ábra alapján elmondható, hogy a szintéziselegy hidrolízisekor kapott vinil-acetát tartalom meggyegyezett a rendszerbe a reakció során adagolt monomer mennyiségével, ami bizonyítja, hogy a kifejlesztett reaktor a szintézis végéig bent tartotta az össze monomert. Megállapítható az is, hogy a hidrolízis 72 óra elteltével teljesen lejátszódik. Amennyiben a tisztított pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék hidrolízisének görbéjére tekintünk, azt látjuk, hogy a rendszerhez hozzáadott vinil-acetát mennyiségének 70%-a valóban beépült a mikrogél részecskébe, így összességében 45mM monomert tartalmazó pNIPAm mikrogél részecske felületén 31,5 mM vinil-acetátot tartalmazó héjat alakítottam ki. Fontos megemlíteni továbbá, hogy a beállított hidrolízis körülmények csakis a vinil-acetát csoportok hidrolíziséhez vezettek, a pNIPAm mikrogél részecskét felépítő akrilamid csoportok hidrolízise ilyen körülmények között nem számottevő, amint arra Hoare és Pelton is rámutatott tanulmányukban. Munkájuk során azt találták, hogy pH 12-es kémhatáson a pNIPAm mikrogélek 120 óra elteltével 0,3±1,5%-ban mértékben hidrolizálnak csupán. [190]

Következő lépésként a pNIPAm-héj-pVA részecskék sikeres előállításának bizonyítására megvizsgáltam a mikrogélek hőmérsékletfüggő méretét dinamikus fényszóródás méréssel. A mérések eredményeül kapott görbék a 34. ábra (a) paneljén láthatók. Az ábrán referenciaként szerepelnek a pNIPAm mag és pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskék hőmérsékletfüggő méretei is.



34. ábra (a) pNIPAm, pNIPAm-hěj-pVAc és pNIPAm-hěj-pVA mikrogél részecskék hidrodinamikai méretének hőmérsékletfüggése (a pNIPAm és pNIPAm-hěj-pVA mikrogélek esetében a közeg ionerősségét 10 mM-ra állítottam be a mérés során). (b) pNIPAm-hěj-pVAc és pNIPAm-hěj-pVA mikrogél részecskék aggregációs állandóságának bemutatása. Az (a) panel esetében az egyes pontokhoz tartozó hibaterjedés kisebbnek bizonyult, mint az ábrázoláshoz használt jelölők mérete, így az egyes pontokhoz tartozó hibák nem kerültek feltüntetésre. Ugyanakkor a (b) panel esetében mivel időfüggő eseményt vizsgáltam, így az egyes pontokhoz csupán egy-egy mérés tartozik, így hibaterjedés számolására nem volt lehetőségem.

A kapott görbéket összevetve megállapítható, hogy a hidrolizált részecske jóval nagyobb duzzadással rendelkezik 25°C-on mint a pVAc héjat tartalmazó mag-hěj mikrogél, továbbá *LCST* értéke magasabb hőmérsékletek felé tolódott el. A nagyobb duzzadás és *LCST* értékek mind a mag felszínén kialakított hidrofil pVA héjnak köszönhetők. Ugyanakkor a hidrofil héj hatására pH 7-es értéken a fázisátmenet kiszélesedett volt megfigyelhető.

Az előállított pNIPAm-hěj-pVA mikrogél részecskék sztérikus stabilitásának szemléltetésére elvégeztem egy aggregációs kísérletet. A kísérlet során a 40 °C-ra melegített pNIPAm-hěj-pVA és pNIPAm-hěj-pVAc mikrogél diszperziókhoz előzetesen meghatározott mennyiségű (1 M koncentrációjú) sósavat adagoltam, így a közeg kémhatását pH 2-re állítottam be. A diszperzió stabilitásában bekövetkező változásokat dinamikus fényszóródás méréssel követtem nyomon. A kollapszált pNIPAm-hěj-pVAc mikrogél részecskék elektrosztatikusan stabilizált kolloid rendszerek. Így amennyiben a közeg pH-ját savas irányba toljuk el, (a részecskék felületi töltéssűrűségét csökkentjük), vagy az ionerősséget hirtelen növeljük (a részecskék elektrosztatikus kölcsönhatását árnyékoljuk), úgy a részecskék elvesztik kolloid stabilitásukat, ami aggregációhoz vezet. A pVAc héjat tartalmazó részecske esetében jól látszik (34. ábra (b) panel), hogy a rendszerhez adott sav a részecskék hirtelen aggregációjához vezet. Ugyanakkor

a pNIPAm-héj-pVA mikrogél részecskék esetében ez a folyamat nem figyelhető meg, ugyanis a pVA hidrofil héj sztérikus stabilitásának köszönhetően továbbra is megóvj a részecskéket az aggregációtól. Így összességében elmondható, hogy munkám során egy lépéses, a hőmérséklet gyors változtatásán alapuló szintézistechnikát alkalmazva sikeresen állítottam elő pNIPAm-héj-pVAc mikrogél részecskéket, majd a héj vinil-acetát tartalmának teljes hidrolízisét követően sztérikusan stabilizált pNIPAm-héj-pVA mikrogél részecskéket.

## 5. Összefoglalás

Doktori munkám során szabályozott struktúrájú homo- és kopolimer pNIPAm mikrogél részecskék előállításával foglalkoztam. Munkám alapját a Chibante és Pelton által kidolgozott precipitációs polimerizációs eljárás adta. Ezzel az eljárással egyszerűen állíthatók elő monodiszperz méreteloszlású szabályozott méretű mikrogél részecskék. Ugyanakkor az ezzel a módszerrel előállított mikrogél részecskék kémiaiilag homogének és heterogén keresztköttés-sűrűség-eloszlással rendelkeznek, ami megnehezíti gyakorlatban történő alkalmazásukat. A kutatócsoportban korábban kifejlesztésre került egy homogén keresztköttés-sűrűséggel rendelkező mikrogél részecskék előállítására alkalmas eljárás. A módszer alapja, hogy a reakcióelegy összetételének konstans értéken tartásával (meghatározott sebességű monomeradagolást megvalósítva) a növekvő polimer láncok összetétele is változatlanul tartható, így homogén keresztköttés-sűrűségű mikrogél részecskék állíthatók elő. Az eljárást sikeresen használták homogén keresztköttés-sűrűségű mikrogél részecskék előállítására. A cikk készítői megfigyelték munkájuk során, hogy az egyedi, permanensen keresztköttött részecskék kialakulása a hagyományos eljáráshoz képest jóval több időt vett igénybe. Továbbá azt a megállapítást tették, hogy az ezzel a módszerrel előállított mikrogél részecskék számottevően nagyobb duzzadással és így mérettel rendelkeztek inhomogén keresztköttés-sűrűségű analógjaikhoz képest. Mivel számos alkalmazás esetén (pl. intelligens emulziók előállítása) [5] a részecske szerkezetén kívül a mérete is döntő szerepet játszik, így doktori munkám első részének célja a monomer adagolással előállított homogén keresztköttés-sűrűségű mikrogél részecskék méretének szabályozása volt. A mikrogél részecskék méretének befolyásolására több reakcióparaméter (szintézis időtartama, alkalmazott segédanyagok mennyisége, hőmérséklet) hatását vizsgáltam mind a hagyományos egy-üst, mind pedig a monomer adagolós szintézistechnikát felhasználva. Kísérleti munkám során klasszikus egy-üst eljárással több hőmérsékleten (60, 70 és 80 °C) a 0-13 mM NaDS koncentráció tartományban, illetve a monomer adagolós módszert alkalmazva 80 °C -on az 1,0-12,7 mM tenzid koncentráció tartományban számos szintézist végeztem el. A szintézisek során a kinetikai minták vizsgálatával megállapítottam a keletkezett mikrogél részecskék kollapszált méretét, majd megalkottam egy egyszerű modellt, a mikrogél részecskék méretének tenzid koncentrációtól való függésének leírására. A modell azon a feltételezésen alapult, hogy a szintézis során keletkező prekursor részecskék stabilitását a felületükön kialakuló felületi töltéssűrűség határozza meg. A modell kísérleti adatokra való illesztése után számos

következtetés volt levonható a mikrogél részecskék méretének tenzid koncentrációtól való függésére, amelyek a következő új tudományos eredmények megállapításához vezettek:

1. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék szintézise során a keletkező részecskék méretét a tenzid szintézis hőmérsékletén jellemző felületi többletkoncentrációja ( $\Gamma_S$ ) és az effektív iniciátor koncentráció ( $c_{Ini, aq}$ ) szabja meg.

2. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék szintézise során a keletkező részecskék mérete a tenzid szintézis hőmérsékletén jellemző maximális felületi többletkoncentrációjának ( $\Gamma_0$ ) elérése után nem csökken tovább. Így homogén mikrogélek esetében 80 °C-on elérhető minimális kollapszált méret 60,0±0,5 nm volt, amíg a hagyományos eljárással 70 °C-on készült mikrogélek esetében a minimális kollapszált méret 29,3±0,3 nm volt.

A részecskék szélesebb körű alkalmazhatósága miatt nagy igény van jól definiált, összetett mikrogél struktúrák, pl. mag-héj szerkezetű részecskék létrehozására. Mag-héj szerkezetű pNIPAm részecskék szintézisére elterjedten alkalmazott eljárás a kétlépéses szintézis módszer. [6, 156-157] Ebben az esetben előbb egy mag részecskét készítenek, majd ezt (hosszadalmas tisztítás után) nukleációs magként használva, egy második szintézislépést végeznek a héj kialakítása érdekében. Bár az eljárással sikeresen alakítottak ki mag-héj struktúrájú mikrogéleket, a módszer erősen korlátozott a felhasznált monomerek minőségét és mennyiségét tekintve. További hátránya az eljárásnak, hogy egy-egy mag-héj szerkezetű részecske szintézise akár hetekig is eltarthat a hosszadalmas tisztítási eljárások miatt. A homogén keresztükötés-sűrűségű részecskék szintézise során nyert eredményekből számos következtetés vonható le. Ugyanakkor ezek közül a két legfontosabb, hogy a reakció elkezdése után a rendszerhez adagolt további monomerek elreagálnak, és hogy azok a prekursor részecskék felületi rétegébe épülnek be. Ennek alapján feltételeztem, hogy a reakcióelegy összetételének időbeli kontrolálásával elérhető, hogy egyetlen szintézis során alakítsunk ki különböző összetételű maggal és héjjal rendelkező mikrogél részecskéket. Így kutatásom első lépésében pNIPAm-héj-pNIPAm-héj-pNIPAm mikrogél részecskét állítottam elő monomer adagolásos egy-üst eljárással. A sikeres szintézist követően, a kidolgozott eljárást az irodalomban bemutatott magjában vagy héjében 10 mol% akrilsavat tartalmazó pNIPAm mikrogélek előállítására használtam. A szintézis eredményeül megállapítható volt, hogy nem csak egyszerűbben, hanem hatékonyabban lehet komonomer héjakat kialakítani a kidolgozott eljárással. Ezek után munkám következő lépésében tiszta hidrofil héjak előállítása volt a célom, így pNIPAm-héj-pAAc és pNIPAm-héj-



pAAc-héj-PEO mikrogél részecskéket állítottam elő. A szintézis során a monomerek elreagálását *HPLC* mérésekkel igazoltam, ezentúl a pAAc-héj akrilsav tartalmának mennyiségi meghatározását is elvégeztem konduktometriás titrálással. A mikrogél részecskék mag-héj szerkezetének igazolására pH és hőmérsékletfüggő dinamikus fényszóródás méréseket végeztem el. A mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására irányuló kísérletem eredményei alapján a következő új tudományos eredmények mondhatók ki:

3. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék precipitációs szintézise során a reakcióelegy összetételének szabályozásával kontrollálható a részecskék felületi rétegében növekvő polimerláncok összetétele. Ez lehetővé teszi, hogy a monomerek koncentráció-arányának szabályozásával (a monomerek megfelelő adagolásával) egyetlen szintézislépésben szabályozott mag-héj szerkezetű részecskéket állítsunk elő.

4. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék precipitációs polimerizációja során a monomerek megfelelő adagolásával olyan polimer héj, illetve egymásra épülő polimer héjak is létrehozhatók, amelyeket 100%-ban hidrofíl polimerláncok (pl. poliakrilsav, illetve polietilén-glikol) építenek fel.

5. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék felszínén létrehozható szabályozott vastagságú poli(vinil-alkohol) héj, ha egy monomer adagolásos szintézis során poli(vinil-acetát) héjat alakítunk ki a pNIPAm magon és a keletkezőt héjat hidrolizáljuk. A vinil-acetát monomer alacsony forráspontja miatt a reakció csak úgy valósítható meg sikeresen, ha a vinil-acetát monomer adagolása előtt a reakcióelegy hőmérsékletét a vinil-acetát forráspontja alá csökkentjük és a szintézist zárt reaktorban végezzük el.

## 6. Summary

Temperature sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide) (pNIPAm) microgels attracted significant attention in the last few decades due to their favorable properties and promising applications. However, to facilitate the wide-spread application of these microgel particles several difficulties have to be overcome. E.g. despite the increasing demand for ‘as small as possible’ responsive poly(*N*-isopropylacrylamide) (pNIPAm) nanogels with well-defined internal structure, no systematic investigations could be found in the literature to provide guidance what are the lower limits of nanogel size and what interactions limit its further decrease. To answer these questions, I performed both classical batch precipitation polymerization (at 60, 70 and 80 °C) and monomer-feeding precipitation polymerization (at 80 °C) to determine how small pNIPAm particles could be prepared by surfactant addition. I found that the collapsed particle size levels off with increasing surfactant concentration in each case but at a strongly temperature dependent value. The plateau values of the microgel size showed non-monotonic temperature dependence. To gain deeper insight into the interactions controlling the variation of microgel size with surfactant concentration and temperature a simple model was developed and fitted to the experimental data. The model fitting clearly showed that microgel size is controlled by two key parameters: the underlying adsorption isotherm of surfactant adsorption on the collapsed microgel particles and the effective initiator concentration (the amount of initiator fragments providing surface charge for the precursor particles in unit volume of reaction mixture). I found that collapsed microgel particles with a hydrodynamic diameter of  $29.3 \pm 0.5$  nm could be prepared in the case of classical batch synthesis and  $60.0 \pm 0.5$  nm in the case of the monomer feeding method.

There is also a great demand for the preparation of pNIPAm microgel particles with well-defined core/shell structure. To prepare microgel particles with different composition in their core and shell, typically the method of Jones *et al.* was used in the last few decades. [6, 156-157] Although this method was successfully used to prepare such microgels, it also has some serious drawback: e.g. there is a strong limitation regarding the quality and quantity of the monomers used to prepare the particle shell, and the preparation of the core-shell particles takes a lot of effort both in work and time. Hence, I also aimed at developing a new synthetic method for the preparation of core-shell pNIPAm microgels. The method was based on the observation that with the precise control of the composition of the reaction mixture it is possible to control the composition of the growing polymer chain, thus the radial composition distribution of the growing pNIPAm microgel particles. This was proved with the preparation of pNIPAm-shell-

100%pAAc, pNIPAm-shell-100%pAAc-shell-PEO and pNIPAm-shell-PVA microgel particles bearing hydrophilic shell(s).

## 7. Függelék

### 7.1. Felhasznált anyagok tisztítása átkristályosítással

#### *N*-izopropil-akrilamid (NIPAm)

30 g NIPAm monomert oldottam fel 70°C-on 100 mL n-hexánban. Miután a monomer teljes mennyiségében feloldódott az oldatot egy napig -20°C-on tároltam. Egy nap elteltével a kikristályosodott monomert Büchner-tölcsérral kiszűrtem és 50-50 mL hűtött n-hexánnal mostam. Az átkristályosított NIPAm monomert egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten vákuum-száritószekrényben szárítottam. A megtisztított monomert további felhasználásig -20°C-on tároltam.

#### *N,N'*-metilém-bisz-akrilamid (BA)

11 g BA monomer 60°C-on 80 mL metanolban oldottam fel. A monomert a teljes feloldódás után egy napig -20°C-on tároltam. A kikristályosodott BA monomert Büchner-tölcsérral szűrtem és 50-50 mL hűtött metanollal mostam. Az átkristályosított BA monomert egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten vákuumszekrényben szárítottam. A megtisztított monomert további felhasználásig -20°C-on tároltam.

#### Nátrium-dodecil-szulfát (SDS)

SDS felületaktív anyagot vízmentes abszolút etanolból történő átkristályosítással tisztítottam. 75 g SDS felületaktív anyagot oldottam 1500 mL vízmentes abszolút etanolban 80°C-on. Az SDS teljes feloldódása után az oldatot lassan hagytam lehűlni szobahőmérsékletűre, másnap hűtőbe helyeztem és további egy napig ott tároltam. A kivált kristályokat Büchner-tölcsérral kiszűrtem és hideg vízmentes abszolút etanollal mostam. A tisztított SDS felületaktív anyagot 2 napon keresztül szobahőmérsékleten vákuum-száritószekrényben szárítottam.

#### Nátrium-dodecil-benzil-szulfonát (SDBS)

SDBS felületaktív anyag átkristályosítását metanolból végeztem el. Az előzetesen vákuum-száritószekrényben szárított SDBS-ből telített oldatot készítettem 20 mL metanol felhasználásával 60°C-on. A telített oldatot egy napig -20°C-on tároltam, majd a kikristályosodott anyagot Büchner-tölcsérral kiszűrtem, és 10-10 mL hűtött metanol felhasználásával mostam. A tisztított SDBS-t két napig vákuum-száritószekrényben szárítottam 60°C-on, majd további felhasználásig exszikátorban tároltam.

7.2. pNIPAm homo- és kopolimer mikrogél részecskék előállítása

Heterogén kereszttekőssőrűség-eloszlású (hagyományos) pNIPAm mikrogél részecskék előállítása

	c(NIPAm) / mM	c(BA) / mM	c( $\Sigma$ Mon.) / mM	XL	c(SDS) / mM	c(APS) / mM
60°C	129,00	4,20	133,20	30,69	0,00	1,94
	128,56	4,21	132,77	30,52	1,00	1,96
	129,49	4,16	133,65	31,16	3,04	1,99
	128,08	4,17	132,25	30,71	4,98	1,99
	128,22	4,16	132,38	30,84	6,92	1,99
	128,44	4,18	132,62	30,73	8,80	1,97
	128,04	4,15	132,19	30,84	10,80	1,99
70°C	129,38	4,16	133,54	31,10	0,00	1,98
	127,61	4,15	131,75	30,76	1,03	1,97
	129,38	4,16	133,54	31,10	2,00	1,98
	128,00	4,12	132,12	31,07	3,04	1,97
	128,85	4,18	133,02	30,86	5,17	2,00
	128,71	4,14	132,85	31,10	6,83	1,95
	128,02	4,16	132,19	30,74	9,10	1,99
	127,77	4,14	131,91	30,85	10,91	1,95
80°C	129,40	4,20	133,60	30,81	0,00	2,00
	128,41	4,14	132,55	31,02	1,05	1,97
	129,40	4,20	133,60	30,81	2,00	2,00
	128,02	4,17	132,19	30,72	2,99	1,96
	128,52	4,18	132,69	30,77	5,02	1,96
	128,71	4,19	132,89	30,73	6,98	1,95
	128,78	4,18	132,96	30,77	8,83	2,00
	128,62	4,19	132,82	30,67	10,91	1,98
	128,09	4,17	132,25	30,75	12,84	1,97

Homogén keresztkötelessűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék előállítása (Szintézisidő – 240 perc)

	c(SDS) / mM	c(NIPAm) / mM	c(BA) / mM	c( $\Sigma$ mon.) / mM	XL	c(SDS) / mM	c(APS) / mM
80°C	0,65	12,72	0,25	12,97	50,22	0,67	1,19
	3,00	12,70	0,25	12,96	49,89	3,02	1,20
	5,00	12,71	0,25	12,96	49,98	5,00	1,25
	7,00	12,69	0,25	12,94	49,83	7,01	1,14
	10,00	12,67	0,25	12,92	50,61	9,97	1,21
	12,50	12,75	0,26	13,01	49,53	12,61	1,18

Homogén keresztkötelessűrűség-eloszlású pNIPAm mikrogél részecskék előállítása (Szintézisidő – 143 és 600 perc)

	c(SDS) / mM	c(NIPAm) / mM	c(BA) / mM	c( $\Sigma$ mon.) / mM	Microgel- XL	c(SDS) / mM	c(APS) / mM
80°C	0,65	12,72	0,25	12,97	50,88	0,67	1,19
	0,65	12,69	0,26	12,95	48,81	0,64	1,21

Adagolt monomer mennyiségének számolása (240 perc – 0,65 mM SDS esetén)

Adagolt törzsoldat	NIPAm	BA
m / g	7,349	0,502
n / mmol	64,946	3,254
c / M (V = 50 mL)	1,299	0,065
c <sub>tot</sub> / M	1,364	

Mintavétel / perc	Minta / mL	Adagolási sebesség / (μl/perc)	Adagolási idő / perc	Hozzáadott törzsoldat / μl
0	1,0284	0	0	0
41	5,8563	200	40	8000
80	5,9123	196	39	7644
120	6,5130	192	40	7680
143	6,2134	188	23	4324
160	6,0421	184	17	3128
200	5,9853	180	40	7200
240	0,0000	176	40	7040

Mintavétel / perc	Összes hozzáadott törzsoldat / $\mu$ l	Szintéziselegy térfogat / mL	Hozzáadott monomer. / mmol	Összes hozzáadott monomer / mmol	Összes hozzáadott monomer / mM
0	0	300,43	3,91	198,76	211,72
41	8000	302,57	10,91		
80	15644	304,31	10,43		
120	23324	305,47	10,48		
143	27648	303,58	5,90		
160	30776	300,67	4,27		
200	37976	301,88	9,82		
240	45016	308,92	9,60		

pNIPAm alapú mag-héj szerkezetű kopolimer mikrogél részecskék előállítása									
	Módszer	$c_{mag}$ / mM	$c_{héj-1}$ / mM	$c_{héj-2}$ / mM	$c_{SDS}$ / mM	$c_{APS}$ / mM	XL-Mag	XL-Héj-1	XL-Héj-2
pNIPAm	Egy-üst	135	0	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm	Egy-üst	90	0	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm	Egy-üst	45	0	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm-héj- pNIPAm-héj- pNIPAm	Monomer adagolásos egy-üst	45	45	45	0,65	1,2	30	30	30

	Módszer	$c_{mag}$ / mM	$c_{héj-1}$ / mM	$c_{héj-2}$ / mM	$c_{SDS}$ / mM	$c_{APS}$ / mM	XL-Mag	XL-Héj-1	XL-Héj-2
pNIPAm-ko-10%Aac	Egy-üst	90	0	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm-ko-10%Aac	Egy-üst	130	0	0	0,65	1,2	70	0	0

	Módszer	$c_{\text{mag}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-1}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-2}} / \text{mM}$	$c_{\text{SDS}} / \text{mM}$	$c_{\text{APS}} / \text{mM}$	XL-Mag	XL-Héj-1	XL-Héj-2
pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%Aac	Egy-üst	65	65	0	0,65	1,2	70	70	0
pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%Aac	Egy-üst	45	45	0	0,65	1,2	30	30	0
pNIPAm-ko-10%Aac-héj-pNIPAm	Egy-üst	65	65	0	0,65	1,2	70	70	0
pNIPAm-héj-pNIPAm-ko-10%Aac	Két-üst	45	45	0	0,65	1,2	30	30	0

	Módszer	$c_{\text{mag}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-1}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-2}} / \text{mM}$	$c_{\text{SDS}} / \text{mM}$	$c_{\text{APS}} / \text{mM}$	XL-Mag	XL-Héj-1	XL-Héj-2
pNIPAm-pAAc	Egy-üst	45	45	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm-pAAc	Egy-üst	90	90	0	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm-pAAc-pNIPAm	Egy-üst	45	45	45	0,65	1,2	30	0	30
pNIPAm-pAAc-10%pEO	Egy-üst	45	45	9	0,65	1,2	30	0	0
pNIPAm-pAAc-20%pEO	Egy-üst	45	45	18	0,65	1,2	30	0	0

$M_n$  – PEO-MEMA / g/mol

500	1000	2000
-----	------	------

	Módszer	$c_{\text{mag}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-1}} / \text{mM}$	$c_{\text{héj-2}} / \text{mM}$	$c_{\text{SDS}} / \text{mM}$	$c_{\text{APS}} / \text{mM}$	XL-Mag	XL-Héj-1	XL-Héj-2
pNIPAm-pVAc	Egy-üst	45	45	0	0,65	1,2	30	0	0



### 7.3. A 4.1. Fejezetben bemutatott modellszámolás részletei

Amint arra a 4.1. fejezetben is rámutattam, az alkalmazott modell alapfeltevése, hogy a prekursor részecskék akkor válnak kolloid szempontból stabillá, ha a felületi töltéssűrűségük elér egy kritikus értéket ( $\sigma_{Ch,Stab}$ ).

Tegyük fel, hogy a stabil prekursor részecske gömb alakú  $R_{SPP}$  sugárral és

területe:  $A_{SPP} = 4\pi R_{SPP}^2$ , illetve

térfogata:  $V_{SPP} = \frac{4\pi}{3} R_{SPP}^3$  képpen írható le.

Tegyük fel továbbá, hogy az  $n_{Ini}$ . anyagmennyiségű iniciátor fragmens és  $n_S$  anyagmennyiségű felületaktív anyag a prekursor részecske felületén helyezkednek el, így biztosítva a kolloid stabilitás eléréséhez szükséges töltéssűrűséget. Amennyiben  $\Gamma$  a felületi többletkoncentráció és  $e$  az elektron töltése:

$$\sigma_{Ch,Stab} = \frac{Q_{Cr}}{A_{SPP}} = \frac{(n_{Ini} + n_S)e}{A_{SPP}} = (\Gamma_{Ini} + \Gamma_S)e,$$

$$\Gamma_{Ch,Stab} = \Gamma_{Ini} + \Gamma_S.$$

Szorozzuk meg a fenti egyenletet a prekursor részecske területével ( $A_{SPP}$ ) és a számkoncentrációjával ( $N_{SPP}$ ):

$$\Gamma_{Ch,Stab} A_{SPP} N_{SPP} = \Gamma_{Ini} A_{SPP} N_{SPP} + \Gamma_S A_{SPP} N_{SPP}$$

az egyenlet jobb oldalának első tagja egyenlő az iniciátor molekulából származó prekursor részecskék felületére beépülő töltések koncentrációjával, amit effektív iniciátor koncentrációnak nevezünk ( $c_{Ini,aq}$ ):

$$c_{Ini,aq} = \Gamma_{Ini} 4\pi R_{SPP}^2 N_{SPP},$$

$$\Gamma_{Ch,Stab} 4\pi R_{SPP}^2 N_{SPP} = c_{Ini,aq} + \Gamma_S 4\pi R_{SPP}^2 N_{SPP}.$$

Továbbá definiáljuk a stabil prekursor részecskék térfogattörtjét ( $\Phi_{coll}$ ), ami megadja a prekursor részecskék számát egységnyi szintéziselegyenben.  $\Phi_{coll}$ -t elosztva egy prekursor részecske térfogatával megkapjuk a prekursor részecskék számkoncentrációját ( $N_{SPP}$ ).

Behelyettesítve ezeket az értékeket a fenti egyenletekbe adódik:

$$c_{Ini,aq} = \Gamma_{Ini} 4\pi R_{SPP}^2 \frac{3\phi_{coll}}{4\pi R_{SPP}^3},$$

$$\Gamma_{Ch,Stab} 4\pi R_{SPP}^2 \frac{3\phi_{coll}}{4\pi R_{SPP}^3} = c_{Ini,aq} + \Gamma_S 4\pi R_{SPP}^2 \frac{3\phi_{coll}}{4\pi R_{SPP}^3}.$$

Az első egyenletet átrendezve adódik:

$$\Gamma_{Ini} = \frac{c_{Ini,aq}}{3\Phi_{coll}} R_{SPP},$$

míg a második egyenlet átrendezésével:

$$R_{SPP} = \frac{3\phi_{coll}}{c_{Ini,aq}} (\Gamma_{Ch,Stab} - \Gamma_S)$$

adódik.

Amennyiben a szintéziselegyet nem tartalmaz felületaktív anyagot ( $\Gamma_S=0$ ), úgy  $R_{SPP}$  felveszi a maximális értékét ( $R_{Max}$ ):

$$R_{Max} = \frac{3\phi_{coll}}{c_{Ini,aq}} \Gamma_{Ch,Stab}.$$

amely átrendezve:

$$\Gamma_{Ch,Stab} = \frac{c_{Ini,aq}}{3\phi_{coll}} R_{Max}.$$

A fenti egyenletet  $R_{SPP}$  egyenletébe helyettesítve

$$R_{SPP} = \frac{3\phi_{coll}}{c_{Ini,aq}} \left( \frac{c_{Ini,aq}}{3\phi_{coll}} R_{Max} - \Gamma_S \right).$$

adódik, amelyet átrendezve kijön, hogy:

$$\Gamma_S = \frac{c_{Ini,aq}}{3\phi_{coll}} (R_{Max} - R_{SPP}).$$

Amennyiben  $c_{SDS}$  a felületaktív anyag teljes koncentrációja a szintéziselegyenben és  $c_{eq}$  az egyensúlyi tenzid koncentráció akkor adódik, hogy:

$$c_{SDS} = c_{eq} + \Gamma_S A_{SPP} N_{SPP}.$$

Feltételezve, hogy a tenzid molekulák adszorpciója a prekursor részecskék felületén leírható Langmuir-féle izoterma egyenlettel:

$$c_{eq} = \frac{\Gamma_S}{K_T(\Gamma_0 - \Gamma_S)},$$

ahol  $K_T = \exp(-\Delta G^0 / RT)$  a felületaktív anyag adszorpciójának egyensúlyi állandója,  $T$  a hőmérséklet,  $\Delta G^0$  a hajtóerő és  $\Gamma_0$  a telítési adszorbeált mennyiség.

Behelyettesítve  $c_{eq}$ ,  $A_{SPP}$  és  $N_{SPP}$ -t:

$$c_{SDS} = \frac{\Gamma_S}{K_T(\Gamma_0 - \Gamma_S)} + \frac{3\Phi_{coll}}{R_{SPP}} \Gamma_S$$

adódik.

## A modell egyenletek illesztése a kísérleti adatokra

A modell hét illeszthető paramétert tartalmaz:

$\Gamma_{Ch,Stab}$  – a stabil prekursor részecske felületi töltéstöbblete

$c_{Ini,aq}$  – az effektív iniciátor koncentráció egységnyi szintéziselegyre vonatkoztatva

$c_{Ini,SPP}$  – az effektív iniciátor koncentráció egy stabil prekursor részecske térfogatára vonatkoztatva

$\Delta G^0$  – a tenzidadszorpció hajtóereje

$\Gamma_0$  – a tenzid telítési adszorbeált mennyisége

$V_{Fin,MG}/V_{SPP}$  – a kollapszált végső részecske méretének és a stabil prekursor részecskének a térfogataránya

$d_{Fin,0}$  – a felületaktív anyag hozzáadása nélkül készült mikrogél részecske névleges mérete

$c_{Ini,aq}$ ,  $c_{Ini,SPP}$  és  $\Phi_{coll}$  nem független egymástól, hanem:

$$\Phi_{coll} = \frac{c_{Ini,SPP}}{c_{Ini,aq}},$$

egyenlet szerint függenek egymástól.

Az illesztés első lépésében meghatároztam  $R_{Max}$  értékét egy adott kísérlet eredményein az alábbi egyenletek felhasználásával:

$$N_{SPP} 4\pi R_{Max}^2 \Gamma_{Ch,Stab} = N_{SPP} \frac{4\pi}{3} R_{Max}^3 c_{Ini,SPP},$$

$$R_{Max} = \frac{3\Gamma_{Ch,Stab}}{c_{Ini,SPP}}.$$

Kiindulva abból, hogy  $c_{Ini,SPP}$ ,  $R_{Max}$ , és  $d_{Fin,0}$  függenek egymástól, így  $c_{Ini,SPP}$  esetében tetszőleges pozitív szám használható az illesztés során. Bár ez  $R_{Max}$ , és  $d_{Fin,0}$  esetében fizikailag értelmetlen számokat fog eredményezni, a modell illesztés végső eredményeit nem befolyásolja értékük.

Ezt követően a prekursor részecske méretére definiáltam egy  $[R_{SPP}]$  vektort, amelynek maximális értéke  $R_{Max}$  volt, míg minimális értéke 1. Később a számításokat elvégeztem a vektor minden egyes elemére, és amennyiben fizikailag értelmetlen negatív értéket vett fel, abban az esetben azt az adott  $R_{SPP,i}$ -t elvettem.

A fenti egyenleteket alkalmazva előbb meghatároztam  $\Gamma_0$ , majd  $c_{SDS}$  végül  $V_{Fin,MG}/V_{SPP}$  vagy  $d_{Fin,0}$ -t felhasználva kiszámoltam a végső méretet ( $d_{MG,i}$ ). A kimeneti eredmények egy adott adatsor esetében megadták  $[d_{MG}]$  vs  $[c_{SDS}]$  vektorpárost.

## 8. Irodalomjegyzék

- [1] E.M. Ahmed, Hydrogel: Preparation, characterization and applications: A review, *Journal of Advanced Research*, 6 (2015) 105-121.
- [2] M. Zrínyi, *Intelligens anyagok*, Magyar Tudomány, 44. évf. 6. szám (1999) 697-703.
- [3] R. H. Pelton, P. Chibante, Preparation of aqueous latices with N-isopropylacrylamide, *Colloids and Surfaces*, 20 (1986) 247-256.
- [4] R. Acciaro, T. Gilányi, I. Varga, Preparation of Monodisperse Poly(N-isopropylacrylamide) Microgel Particles with Homogenous Cross-Link Density Distribution, *Langmuir*, 27 (2011) 7917–7925.
- [5] M. Destribats, M. Eyharts, V. Lapeyre, E. Sellier, I. Varga, V. Ravaine, V. Schmitt, Impact of pNIPAM Microgel Size on Its Ability To Stabilize Pickering Emulsions, *Langmuir*, 30 (2014) 1768–1777.
- [6] C.D. Jones, L.A. Lyon, Synthesis and Characterization of Multiresponsive Core–Shell Microgels, *Macromolecules*, 33 (2000) 8301-8306.
- [7] S.H. Gehrke, Synthesis, equilibrium swelling, kinetics, permeability and applications of environmentally responsive gels, *Adv. Polym. Sci.*, 110 (1993) 81-144.
- [8] A.S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications *Adv. Drug Delivery Rev.*, 64 (2012) 18-23.
- [9] W.R. Gombotz, S.F. Wee, Protein release from alginate matrices, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 64 (2012), 194-205.
- [10] M.F.A. Goosen, G.M. O’Shea, H.M. Gharapetian, S. Chou, A.M. Sun, Optimization of microencapsulation parameters: Semipermeable microcapsules as a bioartificial pancreas., *Biotechnol. Bioeng.* 27 (1985), 146-150.
- [11] M.P. Lutolf, G.P. Raeber, A.H. Zisch, N. Tirelli, J.A. Hubbell, Cell-Responsive Synthetic Hydrogels, *Adv. Mater.*, 15 (2003) 888-892.
- [12] W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 54 (2002) 13-36.
- [13] P. Gacesa, Alginates, *Carbohydr. Polym.*, 8 (1988) 161-182.
- [14] W. McPhee, K.C. Tam, R. Pelton, Poly(N-isopropylacrylamide) Latices Prepared with Sodium Dodecyl Sulfate, *J. Colloid Interface Sci.* 156 (1993) 24-30.

- [15] W.S. Dai, T.A. Barbari, Hollow fiber-supported hydrogels with mesh-size asymmetry, *J. Membr. Sci.* 171 (2000), 79-86.
- [16] N.A. Peppas, R.E. Benner Jr., Proposed method of intracordal injection and gelation of poly (vinyl alcohol) solution in vocal cords: polymer considerations, *Biomaterials* 1 (1980) 158-162.
- [17] D. Myung, D. Waters, M. Wiseman, P.E. Duhamel, J. Noolandi, C.N. Ta, C.W. Frank, Progress in the development of interpenetrating polymer network hydrogels, *Polym. Adv. Technol.*, 19 (2008) 647–657.
- [18] L.H. Sperling, F.M. Herman (Ed.), *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, New York, 10 (2005) 272–311.
- [19] J.J. Wang, F. Liu, Enhanced adsorption of heavy metal ions onto simultaneous interpenetrating polymer network hydrogels synthesized by UV irradiation, *Polym. Bull.*, 70 (2013) 1415–1430.
- [20] L.H. Sperling, D. Klemperer, L.H. Sperling, L.A. Utracki, *Interpenetrating Polymer Networks: An Overview*, American Chemical Society, Washington, 1994, pp. 3–38.
- [21] P. Chivukula, K. Dušek, D. Wang, M. Duškova-Smrčková, P. Kopeczkova, J. Kopecěk, Synthesis and characterization of novel aromatic azo bond-containing pH-sensitive and hydrolytically cleavable IPN hydrogels, *Biomaterials*, 27 (2006) 1140–1151.
- [22] T.R. Hoare, D.S. Kohane, Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges, *Polymer*, 49 (2008) 1993–2007.
- [23] K.S. Kazanskii, S.A. Dubrovskii, Chemistry and physics of “agricultural” hydrogels, *Adv. Polym. Sci.*, 104 (2005) 97–133.
- [24] H.A. Abd El-Rehim, Swelling of radiation crosslinked acrylamide-based microgels and their potential applications, *Rad. Phys. Chem.*, 74 (2005) 111–117.
- [25] H.A. Abd El-Rehim, E.S.A. Hegazy, H.L. Abd El-Mohdy, Radiation synthesis of hydrogels to enhance sandy soils water retention and increase plant performance, *J. Appl. Polymer Sci.* 93 (2004) 1360–1371.
- [26] P. Chen, W.A. Zhang, W. Luo, Y. Fang, Synthesis of superabsorbent polymers by irradiation and their applications in agriculture, *J. Appl. Polym. Sci.*, 93 (2004) 1748–1755.
- [27] H. Nagorski, Characterization of a New Superabsorbent Polymer Generation, *Superabsorbent Polym.*, 573 (1994) 99–111.

- [28] H.R.Y. Prasad, P. Srivastava, K.K. Verma, Diapers and skin care: Merits and demerits, *Indian J. Pediatr.*, 71 (2004) 907–908.
- [29] D.L. Wong, D. Brantly, L.B. Clutter, D. De Simone, D. Lammert, K. Nix, K.A. Perry, D.P. Smith, K.H. White, Diapering choices: a critical review of the issues., *Pediatr. Nurs.*, 18 (1992) 41–54.
- [30] V. Compan, A. Andrio, A. Lopez- Alemany, E. Riande, M. F. Refojo Oxygen permeability of hydrogel contact lenses with organosilicon moieties, *Biomaterials*, 23 (2002) 2767-2772.
- [31] H. Thissen, T. Gengenbach, R. du Toit, D. F. Sweeney, P. Kingshott, H. J. Griesser, L. Meagher, Clinical observations of biofouling on PEO coated silicone hydrogel contact lenses., *Biomaterials*, 31 (2010) 5510-5519.
- [32] C. C. Peng, J. Kim, A. Chauhan Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers, *Biomaterials*, 31 (2010) 4032-4047.
- [33] G. Justin, S. Finley, A. R. Abdur Rahman, A. Guiseppi-Elie, Biomimetic hydrogels for biosensor implant biocompatibility: electrochemical characterization using micro-disc electrode arrays (MDEAs), *Biomed. Microdevices*, 11 (2009) 103-115.
- [34] J. M. Rosiak, F. Yoshii, Hydrogels and their medical applications, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 151 (1999) 56-64.
- [35] S.W. Kim, Y.H. Bae, T. Okano, Hydrogels: Swelling, Drug Loading, and Release, *Pharm. Res.*, 9 (1992) 283-290.
- [36] N. A. Peppas, *Smart Polymers, Applications in Biotechnology and Biomedicine*, Chapter 11. CRC Press, Boca Raton, FL, 2008. 5
- [37] K. Ulbrich, V. Subr, P. Podperova, M. Buresova, Synthesis of novel hydrolytically degradable hydrogels for controlled drug release, *Journal of Controlled Release*, 34 (1995) 155-165.
- [38] M. Quesada-Perez, J.A. Maroto-Centeno, J. Forcadab, R. Hidalgo-Alvarez, Gel swelling theories: the classical formalism and recent approaches, *Soft Matter*, 7 (2011) 10536–10547.
- [39] P. J. Flory, J. Rehner, Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks I. Rubberlike Elasticity, *J. Chem. Phys.*, 11 (1943) 512–520.
- [40] P. J. Flory and J. Rehner, Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks II. Swelling, *J. Chem. Phys.*, 11 (1943) 521–526.

- [41] T. L. Hill, *An Introduction to Statistical Thermodynamics*, Dover Publications, New York, 1986.
- [42] Flory, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1953
- [43] D. Capriles-Gonzalez, B. Sierra-Martin, A. Fernandez-Nieves, A. Fernandez-Barbero, Coupled Deswelling of Multiresponse Microgels, *J. Phys. Chem. B*, 112 (2008) 12195–12200.
- [44] N. A. Neuburger, B. E. Eichinger, Critical experimental test of the Flory-Rehner theory of swelling, *Macromolecules*, 21 (1988) 3060–3070.
- [45] F. Horkay, A. M. Hecht, E. Geissler, Effect of cross-links on the swelling equation of state: polyacrylamide hydrogels, *Macromolecules*, 22 (1989) 2007–2009.
- [46] B. A. Mann, C. Holm, K. Kremer, Swelling of polyelectrolyte networks, *J. Chem. Phys.*, 122 (2005) 154903.
- [47] A. E. English, S. Mafe, J. A. Manzanares, X. Yu, A. Y. Grosberg, T. Tanaka, Equilibrium swelling properties of polyampholytic hydrogels, *J. Chem. Phys.*, 104 (1996) 8713–8720.
- [48] Y. Huang, X. Jin, H. Liu, Y. Hu, A molecular thermodynamic model for the swelling of thermo-sensitive hydrogels, *Fluid Phase Equilib.*, 263 (2008) 96–101.
- [49] H. Li, F. Lai, Multiphysics modeling of responsive characteristics of ionic-strength-sensitive hydrogel, *Biomed. Microdevices*, 12 (2010) 419–434.
- [50] G. Longo, M. Olvera de la Cruz, I. Szleifer, Molecular Theory of Weak Polyelectrolyte Gels: The Role of pH and Salt Concentration, *Macromolecules*, 44 (2011) 147–158.
- [51] T. Wallmersperger, K. Keller, B. Kroplin, M. Gunther, G. Gerlach, Modeling and simulation of pH-sensitive hydrogels, *Colloid Polym. Sci.*, 289 (2011) 535–544.
- [52] T. Tanaka, Collapse of Gels and the Critical Endpoint, *Phys. Rev. Lett.*, 40 (1978) 820–823.
- [53] T. Tanaka, Gels, *Sci. Am.* 244 (1981) 124–138.
- [54] A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Prog. Polym. Sci.* 33 (200) 1088–1118.
- [55] W. Xu, Y. Gao, M.J. Serpe, Electrochemically color tunable poly(N-isopropylacrylamide) microgel-based etalons, *J. Mater. Chem. C*, 2 (2014) 3873–3878.
- [56] E. Armelin, M.M. Pérez-Madrigal, C. Alemán, D.D. Díaz, Current status and challenges of biohydrogels for applications as supercapacitors and secondary batteries, *J. Mat. Chem. A*, 4 (2016) 8952–8968.

- [57] J. Thévenot, H. Oliveira, O. Sandre, S. Lecommandoux, Magnetic responsive polymer composite materials, *Chem. Soc. Rev.*, 42 (2013) 7099–7116.
- [58] M. Häring, J. Schiller, J. Mayr, S. Grijalvo, R. Eritja, D.D. Díaz, Magnetic Gel Composites for Hyperthermia Cancer Therapy, *Gels* 1 (2015) 135–161.
- [59] J. Zhou, G. Wang, J. Hu, X. Lu, J. Li, Temperature, ionic strength and pH induced electrochemical switching of smart polymer interfaces, *Chem. Commun.* (2006) 4820–4822.
- [60] M. Shibayama, F. Ikkai, S. Inamoto, S. Nomura, C.C. Han, pH and salt concentration dependence of the microstructure of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) gels, *J. Chem. Phys.*, 105 (1996) 4358–4366.
- [61] H. Dalmont, O. Pinprayoon, B.R. Saunders, Study of pH-Responsive Microgels Containing Methacrylic Acid: Effects of Particle Composition and Added Calcium, *Langmuir*, 24 (2008) 2834–2840.
- [62] Y. Gao, A. Ahiabu, M.J. Serpe, Controlled Drug Release from the Aggregation–Disaggregation Behavior of pH-Responsive Microgels, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 6 (2014) 13749–13756.
- [63] D. Schmaljohann, Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58 (2006) 1655–1670.
- [64] Q.M. Zhang, W. Xu, M.J. Serpe, Optical Devices Constructed from Multiresponsive Microgels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014) 4827–4831.
- [65] F.D. Jochum, P. Theato, Temperature- and light-responsive smart polymer materials, *Chem. Soc. Rev.*, 42 (2013) 7468–7483.
- [66] A.M. Cohen Stuart, T.S.W. Huck, J. Genzer, M. Müller, C. Ober, M. Stamm, B.G. Sukhorukov, I. Szleifer, V.V. Tsukruk, M. Urban, F. Winnik, S. Zauscher, I. Luzinov, S. Minko, Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials, *Nat. Mater.*, 9 (2010) 101–113.
- [67] A.B. Lowe, N.C. Billingham, S.P. Armes, Synthesis and aqueous solution properties of novel zwitterionic block copolymers, *Chem. Commun.* (1997) 1035.
- [68] S.B. Lee, A.J. Russel, K. Matyjaszewski, ATRP Synthesis of Amphiphilic Random, Gradient, and Block Copolymers of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate and n-Butyl Methacrylate in Aqueous Media, *Biomacromolecules*, 4 (2003) 1386–1393.
- [69] D.S. Bag, S. Alam, G.N. Mathur, Terpolymer smart gels: synthesis and characterizations, *Smart Mater. Struct.*, 13 (2004) 1258–1262.



- [70] J. Ricka, T. Tanaka, Swelling of ionic gels: quantitative performance of the Donnan theory, *Macromolecules*, 17 (1984) 2916–2921.
- [71] J. Zhang, N. A. Peppas, Synthesis and Characterization of pH- and Temperature-Sensitive Poly(methacrylic acid)/Poly(N-isopropylacrylamide) Interpenetrating Polymeric Networks, *Macromolecules*, 33 (2000) 102–107.
- [72] S.-C. Chen, Y.-C. Wu, F.-L. Mi, Y.-H. Lin, L.-C. Yu, H.-W. Sung, A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery, *J. Control. Rel.*, 96 (2004) 285–300.
- [73] S.E. Burke, C.J. Barrett, pH-Responsive Properties of Multilayered Poly(l-lysine)/Hyaluronic Acid Surfaces, *Biomacromolecules*, 4 (2003) 1773–1783.
- [74] V. R. Babu, K.S.V.K. Rao, M. Sairam, B.V.K. Naidu, K.M. Hosamani, T.M. Aminabhavi, pH sensitive interpenetrating network microgels of sodium alginate-acrylic acid for the controlled release of ibuprofen, *J. Appl. Polym. Sci.*, 99 (2006) 2671-2678.
- [75] J. W. Lee, S.Y. Kim, S.S. Kim, Y.M. Lee, K.H. Lee, S.J. Kim, Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogel composed of chitosan and poly(acrylic acid), *J. Appl. Polym. Sci.*, 73 (1999) 113–120.
- [76] K. Nakamura, R.J. Murray, J.I. Joseph, N.A. Peppas, M. Morishita, A.M. Lowman, Oral insulin delivery using P(MAA-g-EG) hydrogels: effects of network morphology on insulin delivery characteristics, *J. Control. Rel.*, 95 (2004) 589–599.
- [77] Z. Sideratou, D. Tsiourvas, C. M. Paleos, Quaternized Poly(propylene imine) Dendrimers as Novel pH-Sensitive Controlled-Release Systems, *Langmuir*, 16 (2000) 1766–1769.
- [78] V.A. Sethuraman, K. Na, Y.H. Bae, pH-Responsive Sulfonamide/PEI System for Tumor Specific Gene Delivery: An in Vitro Study, *Biomacromolecules*, 7 (2006) 64–70.
- [79] M. Casolaro, S. Bottari, A. Cappelli, R. Mendichi, Y. Ito, Vinyl Polymers Based on l-Histidine Residues. Part 1. The Thermodynamics of Poly(ampholyte)s in the Free and in the Cross-Linked Gel Form, *Biomacromolecules*, 5 (2004) 1325–1332.
- [80] J. M. Benms, J.-S. Choi, R.I. Mahato, J.-S. Park, S.W. Kim, pH-Sensitive Cationic Polymer Gene Delivery Vehicle: N-Ac-poly(l-histidine)-graft-poly(l-lysine) Comb Shaped Polymer, *Bioconjugate Chem.*, 11 (2000) 637–645.
- [81] M. Casolaro, S. Bottari, Y. Ito, Vinyl Polymers Based on l-Histidine Residues. Part 2. Swelling and Electric Behavior of Smart Poly(ampholyte) Hydrogels for Biomedical Applications, *Biomacromolecules*, 7 (2006) 1439–1448.

- [82] G. Gerlach, M. Guenther, J. Sorber, G. Suchaneck, K.-F. Arndt, A. Richter, pH sensors based on the swelling behavior of hydrogels, *Sensors Actuators B: Chem.* 112, 555 (2005).
- [83] H.G. Schild, Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, *Prog. Polym. Sci.*, 17 (1992) 163–249.
- [84] K. Kratz, T. Hellweg, W. Eimer, Influence of charge density on the swelling of colloidal poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) microgels, *Colloids and Surfaces A*, 170 (2000) 137–149.
- [85] Y. Bar-Cohen, ed., *Electroactive Polymer (EAP) Actuators as Artificial Muscles: Reality, Potential and Challenges*, SPIE Press, Bellingham, Wash., 2001.
- [86] M. Irie, in K. Takemoto, Y. Inaki, and R.M. Ottenbrite, eds., *Functional Monomers and Polymers*, Marcel Dekker, New York, 1987, Ch. 5.
- [87] D. Roy, J.N. Camber, B.S. Sumerlin, Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials, *Prog. Polym. Sci.*, 35 (2010) 278–301.
- [88] R. H. Lambeth, J. S. Moore, Light-Induced Shape Changes in Azobenzene Functionalized Polymers Prepared by Ring-Opening Metathesis Polymerization, *Macromolecules*, 40 (2007) 1838–1842.
- [89] J. S. Katz, J. A. Burdick, Light-Responsive Biomaterials: Development and Applications, *Bioscience*, 10 (2010) 339–348.
- [90] X.-C. Xiao, L.-Y. Chu, W.-M. Chen, S. Wang, R. Xie, Preparation of Submicrometer-Sized Monodispersed Thermoresponsive Core–Shell Hydrogel Microspheres, *Langmuir*, 20 (2004) 5247-5253.
- [91] J.M. Weissman, H.B. Sunkara, A.S. Tsa, S.A. Asher, Thermally Switchable Periodicities and Diffraction from Mesoscopically Ordered Materials, *Science*, 274 (1996) 959-963.
- [92] B.R. Saunders, B. Vincent, Microgel particles as model colloids: theory, properties and applications, *Adv. Colloid Interf. Sci.*, 80 (1999) 1-25.
- [93] M. Irie, Photoresponsive polymers, *Advances in Polymer Science New Polymer Materials* (2005) 27-67.
- [94] M. Irie, A. Menju, K. Hayashi, Photoresponsive Polymers. Reversible Solution Viscosity Change of Poly(methyl methacrylate) Having Spirobenzopyran Side Groups, *Macromolecules*, 12 (1979) 1176-1180.

- [95] M. Irie, K. Hayashi, A. Menju, Photoresponsive polymers IV. Photocontrol of viscosity and pH-value in aqueous systems using poly(methacrylic acid) having spirobenzopyran side groups, *Polym. Photochem.*, 1 (1981) 233-242.
- [96] J. Saltiel, J. D'Agostino, D.E. Megarity, L. Metts, K.R. Neuberger, M. Wrighton, O.C. Zafiriou, The cis-trans photoisomerization of olefins, *Org. Photochem.*, 3 (1973) 1-113.
- [97] Y. Osada, E. Katsumura, K. Inoue, Photomechanical energy conversion in a polyamide containing a stilbene structure in the backbone, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 2 (1981) 411-415.
- [98] S. Juodkazis, N. Mukai, R. Wakaki, A. Yamaguchi, S. Matsuo, H. Misawa, Reversible phase transitions in polymer gels induced by radiation forces, *Nature*, 408 (2000) 178-181.
- [99] S. Kabilan, J. Blyth, M.C. Lee, A.J. Marshall, A. Hussain, X.-P. Yang, C.R. Lowe, Glucose-sensitive holographic sensors, *J. Mol. Recognition*, 17 (2004) 162-166.
- [100] S. I. Kang, Y. H. Bae, A sulfonamide based glucose-responsive hydrogel with covalently immobilized glucose oxidase and catalase, *J. Control. Release*, 86 (2003) 115-121.
- [101] A. Ghanem, A. Ghaly, Immobilization of glucose oxidase in chitosan gel beads, *J. Appl. Polym. Sci.*, 91 (2004) 861-866.
- [102] T. Miyata, N. Asami, T. Uragami, A reversibly antigen-responsive hydrogel, *Nature*, 399 (1999) 766-769.
- [103] T. Miyata, N. Asami, T. Uragami, Preparation of an Antigen-Sensitive Hydrogel Using Antigen-Antibody Bindings, *Macromolecules*, 32 (1999) 2082-2084.
- [104] K. Pagonis, G. Bokias, Upper critical solution temperature—type cononsolvency of poly(N,N-dimethylacrylamide) in water—organic solvent mixtures, *Polymer*, 45 (2004) 2149-2153.
- [105] N. Kuramoto, Y. Shishido, K. Nagai, Preparation of thermally responsive and electroactive poly(N-acryloylpyrrolidine-co-vinylferrocene), *Macromol. Rapid Commun.*, 15 (1994) 441-444.
- [106] L.H. Gan, Y.Y. Gan, G. Roshan Deen, Poly(N-acryloyl-N'-propylpiperazine): A New Stimuli-Responsive Polymer, *Macromolecules*, 33 (2000) 7893-7897.
- [107] F.A. Plamper, M. Ruppel, A. Schmalz, O. Borisov, M. Ballauff, A.H.E. Müller, Tuning the Thermo-responsive Properties of Weak Polyelectrolytes: Aqueous Solutions of Star-Shaped and Linear Poly(N,N-dimethylaminoethyl Methacrylate), *Macromolecules*, 40 (2007) 8361-8366.

- [108] J.-F. Lutz, K. Weichenhan, Ö. Akdemir, A. Hoth, About the Phase Transitions in Aqueous Solutions of Thermoresponsive Copolymers and Hydrogels Based on 2-(2-methoxyethoxy)ethyl Methacrylate and Oligo(ethylene glycol) Methacrylate, *Macromolecules*, 40 (2007) 2503-2508.
- [109] J.F. Lutz, A. Hoth, Preparation of Ideal PEG Analogues with a Tunable Thermosensitivity by Controlled Radical Copolymerization of 2-(2-Methoxyethoxy)ethyl Methacrylate and Oligo(ethylene glycol) Methacrylate, *Macromolecules*, 39 (2006) 893-896.
- [110] J.F. Lutz, O. Akdemir, A. Hoth, Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over?, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 13046-13047.
- [111] J. Ramos, A. Imaz, J. Forcada, Temperature-sensitive nanogels: poly(N-vinylcaprolactam) versus poly(N-isopropylacrylamide), *Polym. Chem.*, 3 (2012) 852-856.
- [112] K. Van Durme, S. Verbrugghe, F.E. Du Prez, B. Van Mele, Influence of Poly(ethylene oxide) Grafts on Kinetics of LCST Behavior in Aqueous Poly(N-vinylcaprolactam) Solutions and Networks Studied by Modulated Temperature DSC, *Macromolecules*, 37 (2004) 1054-1061.
- [113] E.E. Makhaeva, H. Tenhu, A.R. Khokhlov, Conformational Changes of Poly(vinylcaprolactam) Macromolecules and Their Complexes with Ionic Surfactants in Aqueous Solution, *Macromolecules*, 31 (1998) 6112-6118.
- [114] B. Earman, P. J. Flory, Critical phenomena and transitions in swollen polymer networks and in linear macromolecules, *Macromolecules*, 19 (1986) 2342-2353.
- [115] T.A. Orofino, P.J. Flory, Relationship of the Second Virial Coefficient to Polymer Chain Dimensions and Interaction Parameters, *J. Chem. Phys.*, 26 (1957) 1067-1076.
- [116] T. Tanaka, D.J. Fillmore, Kinetics of swelling of gels, *J. Chem. Phys.*, 70 (1979) 1214 - 1218.
- [117] S. Zhou, B. Chu, Synthesis and Volume Phase Transition of Poly(methacrylic acid-co-N-isopropylacrylamide) Microgel Particles in Water, *J Phys Chem B*, 102 (1998) 1364-1371.
- [118] M. Das, N. Sanson, D. Fava, E. Kumacheva, Microgels Loaded with Gold Nanorods: Photothermally Triggered Volume Transitions under Physiological Conditions, *Langmuir*, 23 (2007) 196-201.
- [119] T. Hoare, R. Pelton, Highly pH and Temperature Responsive Microgels Functionalized with Vinylacetic Acid, *Macromolecules*, 37 (2004) 2544-2550.

- [120] S. Höfl, L. Zitzler, T. Hellweg, S. Herminghaus, F. Mugele, Volume phase transition of “smart” microgels in bulk solution and adsorbed at an interface: A combined AFM, dynamic light, and small angle neutron scattering study, *Polymer*, 48 (2007) 245-254.
- [121] M. Karg, I. Pastoriza-Santos, B. Rodriguez-González, R. von Klitzing, S. Wellert, T. Hellweg, Temperature, pH, and Ionic Strength Induced Changes of the Swelling Behavior of PNIPAM–Poly(allylacetic acid) Copolymer Microgels, *Langmuir*, 24 (2008) 6300-6306.
- [122] F. Meunier, A. Elaissari, C. Pichot, Preparation and characterization of cationic poly(*n*-isopropylacrylamide) copolymer latexes, *Polym. for Adv. Techn.*, 6 (1995) 489-496.
- [123] T. Principi, C.C.E. Goh, R.C.W. Liu, F.M. Winnik, Solution Properties of Hydrophobically Modified Copolymers of *N*-Isopropylacrylamide and *N*-Glycine Acrylamide: A Study by Microcalorimetry and Fluorescence Spectroscopy, *Macromolecules*, 33 (2000) 2958-2966.
- [124] A. Pich, W. Richtering, Microgels by Precipitation Polymerization: Synthesis, Characterization, and Functionalization, *Advances In Polymer Science*, 234 (2010) 1–37.
- [125] R. Pelton, Temperature-sensitive aqueous microgels, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85 (2000) 1–33.
- [126] O.L.J. Virtanen, W. Richtering, Kinetics and particle size control in non-stirred precipitation polymerization of *N*-isopropylacrylamide, *Colloid and Polymer Science*, 292 (2014) 1743-1756.
- [127] O.L.J. Virtanen, H.M. Ala-Mutka, W. Richtering, Can the Reaction Mechanism of Radical Solution Polymerization Explain the Microgel Final Particle Volume in Precipitation Polymerization of *N*-Isopropylacrylamide?, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 216 (2015) 1431–1440.
- [128] O.L.J. Virtanen, M. Brugnoli, M. Kather, A. Pich, W. Richtering, The next step in precipitation polymerization of *N*-isopropylacrylamide: particle number density control by monochain globule surface charge modulation, *Polym.Chem.*, 7 (2016) 5123-5131.
- [129] H. Shimizu, R. Wada, M. Okabe, Preparation and Characterization of Micrometer-Sized Poly(*N*-isopropylacrylamide) Hydrogel Particles, *Polym. Jour.*, 41 (2009) 771-777.
- [130] T. Still, K. Chen, A.M. Alsayed, K.B. Aptowicz, A.G. Yodh, Synthesis of micrometer-size poly(*N*-isopropylacrylamide) microgel particles with homogeneous crosslinker density and diameter control, *Journal of Colloid and Interface Science*, 405 (2013) 96–102.
- [131] X. Wu, R.H. Pelton, A.E. Hamielec, D.R. Woods, W. McPhee, The kinetics of poly(*N*-isopropylacrylamide) microgel latex formation, *Colloid Polym. Sci.*, 272 (1994) 467-477.

- [132] L. Arleth, X. Xia, R.P. Hjelm, J. Wu, Z. Hu, Volume transition and internal structures of small poly(N-isopropylacrylamide) microgels, *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 43 (2005) 849–860.
- [133] M. Andersson, S.L. Maunu, Structural studies of poly(N-isopropylacrylamide) microgels: Effect of SDS surfactant concentration in the microgel synthesis, *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 44 (2006) 3305–3314.
- [134] B. Wedel, T. Brandel, J. Bookhold, T. Hellweg, Role of Anionic Surfactants in the Synthesis of Smart Microgels Based on Different Acrylamides, *ACS Omega*, 2 (2017) 84-90.
- [135] Y. Hertle, T. Hellweg, Thermoresponsive copolymer microgels, *J. Mater. Chem. B*, 1 (2013) 5874-5885.
- [136] S. Neyret, B. Vincent, The properties of polyampholyte microgel particles prepared by microemulsion polymerization, *Polymer*, 38 (1997) 6129-6134.
- [137] K. McAllister, P. Sazani, M. Adam, M. J. Cho, M. Rubinstein, R. J. Samulski, J. M. DeSimone, Polymeric Nanogels Produced via Inverse Microemulsion Polymerization as Potential Gene and Antisense Delivery Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 15198-15207.
- [138] I. Varga, T. Gilanyi, R. Meszaros, G. Filipcsei, M. Zrínyi, Effect of Cross-Link Density on the Internal Structure of Poly(N-isopropylacrylamide) Microgels, *J. Phys. Chem. B*, 105 (2001) 9071-9076.
- [139] H. M. Crowther, B. R. Saunders, S. J. Mears, T. Cosgrove, B. Vincent, S. M. King, G. E. Yu, Poly(NIPAM) microgel particle de-swelling: a light scattering and small-angle neutron scattering study, *Colloids Surf, A Physicochem Eng. Asp.*, 152 (1999) 327–333.
- [140] K. Kratz, T. Hellweg, W. Eimer, Structural changes in PNIPAM microgel particles as seen by SANS, DLS, and EM techniques, *Polymer*, 42 (2001) 6631-6639.
- [141] K. Kratz, A. Lapp, W. Eimer, T. Hellweg, Volume transition and structure of triethyleneglycol dimethacrylate, ethylenglykol dimethacrylate, and N,N'-methylene bis-acrylamide cross-linked poly(N-isopropyl acrylamide) microgels: a small angle neutron and dynamic light scattering study, *Colloids Surf, A Physicochem Eng. Asp.*, 197 (2002) 55–67.
- [142] A. Fernandez-Barbero, A. Fernandez-Nieves, I. Grillo, E. Lopez-Cabarcos, Structural modifications in the swelling of inhomogeneous microgels by light and neutron scattering, *Phys. Rev. E.*, 66 (2002) 051803.
- [143] B. R. Saunders, On the Structure of Poly(N-isopropylacrylamide) Microgel Particles, *Langmuir*, 20 (2004) 3925-3932.

- [144] M. Stieger, W. Richtering, J.S. Pedersen, P.J. Lindner, Small-angle neutron scattering study of structural changes in temperature sensitive microgel colloids, *Chem. Phys.*, 120 (2004) 6197–6206.
- [145] T. Hoare, D. McLean, Multi-Component Kinetic Modeling for Controlling Local Compositions in Thermosensitive Polymers, *Macromol Theory Simul.*, 15 (2006) 619–632.
- [146] N. Hantzschel, F. Zhang, F. Eckert, A. Pich, M.A. Winnik, Poly(N-vinylcaprolactam-co-glycidyl methacrylate) Aqueous Microgels Labeled with Fluorescent LaF<sub>3</sub>:Eu Nanoparticles, *Langmuir*, 23 (2007) 10793-10800.
- [147] J. Kleinen, W. Richtering, Defined Complexes of Negatively Charged Multisensitive Poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) Microgels and Poly(diallyldimethylammonium chloride), *Macromolecules*, 41 (2008) 1785–1790.
- [148] W. Lin, X. Ma, J. Qian, A.I. Abdelrahman, A. Halupa, V. Baranov, A. Pich, M.A. Winnik, Synthesis and mass cytometric analysis of lanthanide-encoded polyelectrolyte microgels, *Langmuir*, 27 (2011) 7265–7275.
- [149] M. Bradley, B. Vincent, G. Burnett, Uptake and release of surfactants from polyampholyte microgel particles, *Colloid Polym. Sci.*, 287 (2009) 345–350.
- [150] N. Dingenouts, S. Seelenmeyer, S. Deike, M. Rosenfeldt, P. Ballauf, P. Lindner, T. Narayanan, Analysis of thermosensitive core–shell colloids by small-angle neutron scattering including contrast variation, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 3 (2001) 1169–1174.
- [151] G. Bazin, X.X. Zhu, Understanding the thermo-sensitivity of crystalline colloidal arrays formed by poly(styrene-co-N-isopropylacrylamide) core–shell microspheres, *Soft Matter*, 8 (2012) 1909-1915.
- [152] L. Zha, Y. Zhang, W. Yang, S. Fu, Monodisperse Temperature-Sensitive Microcontainers, *Adv. Mater.*, 14 (2002) 1090-1092.
- [153] J.P. Pinheiro, L. Moura, R. Fokkink, J.P.S. Farinha, Preparation and Characterization of Low Dispersity Anionic Multiresponsive Core–Shell Polymer Nanoparticles, *Langmuir*, 28 (2012) 5802-5809.
- [154] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range, *Journal of Colloid And Interface Science*, 26 (1968) 62–69.
- [155] J. Dubbert, K. Nothdurft, M. Krag, W. Richtering, Core–Shell–Shell and Hollow Double-Shell Microgels with Advanced Temperature Responsiveness, *Macromol. Rapid. Commun.* 36 (2015) 159-164.

- [156] C.D. Jones, L.A. Lyon, Shell-Restricted Swelling and Core Compression in Poly(N-isopropylacrylamide) Core–Shell Microgels, *Macromolecules*, 36 (2003) 1988-1993.
- [157] C.D. Jones, L.A. Lyon, Dependence of Shell Thickness on Core Compression in Acrylic Acid Modified Poly(N-isopropylacrylamide) Core/Shell Microgels, *Langmuir*, 19 (2003) 4544-4547.
- [158] I. Brendt, W. Richtering, Doubly Temperature Sensitive Core–Shell Microgels, *Macromolecules*, 36 (2003) 8780-8785.
- [159] I. Brendt, J.S. Pedersen, W. Richtering, Structure of Multiresponsive “Intelligent” Core–Shell Microgels, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 9372-9373.
- [160] S. Nayak, D. Gan, M.J. Serpe, L.A. Lyon, Hollow Thermoresponsive Microgels, *Small*, 1 (2005) 416-421.
- [161] W. H. Blackburn, L. A. Lyon, Size-controlled synthesis of monodisperse core/shell nanogels, *Colloid Polym. Sci.*, 286 (2008) 563-569.
- [162] D. Suzuki, J.G. McGrath, H. Kawaguchi, L.A. Lyon, Colloidal Crystals of Thermosensitive, Core/Shell Hybrid Microgels, *J. Phys. Chem. C*, 111 (2007) 5667-5672.
- [163] Y. Lu, M. Ballauff, Thermosensitive core–shell microgels: From colloidal model systems to nanoreactors, *Prog. Polym. Sci.*, 36 (2011) 767–792.
- [164] N. Welsch, A.L. Becker, J. Dzubiella, M. Ballauff, Core–shell microgels as “smart” carriers for enzymes, *Soft Matter*, 8 (2012) 1428–1436.
- [165] N. Singh, L.A. Lyon, Au Nanoparticle Templated Synthesis of pNIPAm Nanogels, *Chem. Mater.*, 19 (2007) 719–726.
- [166] S. Wu, J. Dzubiella, J. Kaiser, M. Drechsler, X.H. Guo, M. Ballauff, Thermosensitive Au-PNIPA Yolk–Shell Nanoparticles with Tunable Selectivity for Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (2012) 2229–2233.
- [167] S. Zhang, L. Zhang, B. He, Z. Wu, Preparation and characterization of thermosensitive PNIPAA-coated iron oxide nanoparticles, *Nanotechnology*, 19 (2008) 325608.
- [168] W.H. Blackburn, E.B. Dickerson, M.H. Smith, J.F. McDonald, L.A. Lyon, Peptide-Functionalized Nanogels for Targeted siRNA Delivery *Bioconjug. Chem.*, 20 (2009) 960–968.
- [169] X. Hu, Z. Tong, L.A. Lyon, Multicompartment Core/Shell Microgels, *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010) 11470–11472.
- [170] M.H. Smith, E.S. Herman, L.A. Lyon, Network Deconstruction Reveals Network Structure in Responsive Microgels, *J. Phys. Chem. B*, 115 (2011) 3761–3764.



- [171] M.H. Smith, L.A. Lyon, Multifunctional Nanogels for siRNA Delivery, *Acc. Chem. Res.*, 45 (2012) 985–993.
- [172] Z. Meng, G.R. Hendrickson, L.A. Lyon, Simultaneous Orthogonal Chemoligations on Multiresponsive Microgels, *Macromolecules*, 42 (2009) 7664–7669.
- [173] P. Sheikholeslami, C.M. Ewaschuk, S.U. Ahmed, B.A. Greenlay, T. Hoare, Semi-batch control over functional group distributions in thermoresponsive microgels, *Colloid Polym. Sci.*, 290 (2012) 1181–1192.
- [174] M.-h. Kwok, Z. Li, T. Ngai Controlling the Synthesis and Characterization of Micrometer-Sized PNIPAM Microgels with Tailored Morphologies, *Langmuir*, 29 (2013) 9581–9591.
- [175] J. Wei, Y. Li, T. Ngai, Tailor-made microgel particles: Synthesis and characterization, *Coll. Surf. A: Phys. Eng. Asp.*, 489 (2016) 122-127.
- [176] M. Kwok, T. Ngai, Emulsions stabilized by pH-responsive PNIPAM-based microgels: Effect of spatial distribution of functional carboxylic groups on the emulsion stability, *J. of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 92 (2018) 97-105.
- [177] T. Kremmer, K. Torkos, *Elválasztástechnikai Módszerek Elmélete és Gyakorlata*, Akadémiai Kiadó, Budapest (2010).
- [178] B.J. Berne, R. Pecora, *Dynamic Light Scattering With Application to Chemistry, Biology, and Physics*, John Wiley & Sons, New York (1976).
- [179] B.J. Frisken, Revisiting the method of cumulants for the analysis of dynamic light-scattering data, *Applied Optics*, 40 (2001) 4087-4091.
- [180] T. Gilányi, I. Varga, R. Mészáros, G. Filipcsei, M. Zrínyi, Interaction of Monodisperse Poly(N-isopropylacrylamide) Microgel Particles with Sodium Dodecyl Sulfate in Aqueous Solution, *Langmuir*, 17 (2001) 4764-4769.
- [181] X.Y. Wu, R.H. Pelton, K.C. Tam, D.R. Woods, A.E. Hamielec, Poly(N-isopropylacrylamide). I. Interactions with sodium dodecyl sulfate measured by conductivity, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 31 (1993) 957-962.
- [182] Y. Mylonas, G. Staikos, P. Lianos, Investigation of the Poly(N-isopropylacrylamide)-Sodium Dodecyl Sulfate Complexation with Viscosity, Dialysis, and Time-resolved Fluorescence-Quenching Measurements, *Langmuir*, 15 (1999) 7172-7175.
- [183] H.G. Schild, D.A. Tirrell, Interaction of poly(N-isopropylacrylamide) with sodium n-alkyl sulfates in aqueous solution, *Langmuir*, 7 (1991) 665-671.

- [184] R. Mészáros, I. Varga, T. Gilányi, Effect of Polymer Molecular Weight on the Polymer/Surfactant Interaction, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) 13538-13544.
- [185] I. Varga, R. Mészáros, R. Makuška, P.M. Claesson, T. Gilányi, Effect of Graft Density on the Nonionic Bottle Brush Polymer/Surfactant Interaction, *Langmuir*, 25 (2009) 11383-11389.
- [186] E.N.B. Stasiuk, L.L. Schramm, The Temperature Dependence of the Critical Micelle Concentrations of Foam-Forming Surfactants, *J. Colloid Interface Sci.* 178 (1996) 324-333.
- [187] T. Gilányi, I. Varga, R. Mészáros, G. Filipcsei, M. Zrínyi, Characterization of monodisperse poly(N-isopropylacrylamide) microgel particles, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2 (2000) 1973-1977.
- [188] D. Gan, L.A. Lyon, Synthesis and Protein Adsorption Resistance of PEG-Modified Poly(N-isopropylacrylamide) Core/Shell Microgels, *Macromolecules*, 35 (2002) 9634-9639.
- [189] A. Lee, H.-Y. Tsai, M.Z. Yates, Steric Stabilization of Thermally Responsive N-Isopropylacrylamide Particles by Poly(vinyl alcohol), *Langmuir*, 26 (2010) 18055-18060.
- [190] T. Hoare, R. Pelton, Functional Group Distributions in Carboxylic Acid Containing Poly(N-isopropylacrylamide) Microgels, *Langmuir*, 20 (2004) 2123-2133.
- [191] I. Antoniuk, D. Kaczmarek, A. Kardos, I. Varga, C. Amiel, Supramolecular Hydrogel Based on pNIPAm Microgels Connected via Host–Guest Interactions, *Polymers*, 10 (2018) 566.

## ADATLAP

### a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához\*

#### I. A doktori értekezés adatai

A szerző neve: Kardos Attila

MTMT-azonosító: 10048614

A doktori értekezés címe és alcíme: Hierarchikus lágy nano- és mikrogél részecskék előállítása és vizsgálata

DOI-azonosító: 10.15476/ELTE.2019.253

A doktori iskola neve: Hevesy György Kémia Doktori Iskola

A doktori iskolán belüli doktori program neve: Analitikai kémia, anyagtudomány, elektrokémia, kolloidkémia és környezetkémia program

A témavezető neve és tudományos fokozata: Dr. Varga Imre, Ph.D., egyetemi docens, ELTE

A témavezető munkahelye: Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai Tanészék (ELTE Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriuma)

#### II. Nyilatkozatok

1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatali Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (dátum)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megcgyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: Budapest, 2019. 10. 15.

.....  
a doktori értekezés szerzőjének aláírása

\*ELTE SZMSZ SZMR 12. sz. melléklet