



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

FIZIKAI KÉMIA ÉS ANYAGTUDOMÁNYI TANSZÉK

OTDK Dolgozat

Szabályozott hatóanyag-leadásra alkalmas pórusos szilika alapú modellrendszer fejlesztése

Dabóczi Mátyás

III. évfolyamos BSc vegyészmérnök hallgató

Témavezető: Dr. Hórvölgyi Zoltán
egyetemi docens

Konzulens: Dr. Kabai-Faix Márta
tudományos tanácsadó

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1-2010-0009 "Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben" című program támogatta.

Budapest, 2012

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Szabályozott hatóanyag-leadás	3
2.2. Szol-gél technika, „dip-coating” módszer	5
2.3. Pórusos szilika alapú rendszerek	7
2.4. Kitozán	8
2.5. Részletes célkitűzés	9
3. Kísérleti rész	11
3.1. Felhasznált vegyszerek és eszközök	11
3.1.1. Vegyszerek	11
3.1.2. Eszközök, műszerek	12
3.2. Kísérleti eljárások	12
3.2.1. Vékonyrétegek képzése	12
3.2.2. Pórusrendszer inkubálása modellhatóanyaggal	13
3.2.3. Vékonyrétegek vizsgálata	14
3.2.4. Modellhatóanyag kiáramlásának vizsgálata	15
4. Kísérleti eredmények értékelése	16
4.1. Vékonyrétegek	16
4.1.1. Pórusos szilika rétegek	17
4.1.2. Kitozán vékonyrétegek	18
4.2. Pórusos szilika inkubálása Rodamin 6G-vel	23
4.3. Mechanikai vizsgálatok	25
4.4. Hatóanyag kiáramlás vizsgálata	27
4.4.1. Kiáramlás kinetikája, kitozán bevonat hatása	27
4.4.2. Kitozán réteg módosításának hatása	31
4.4.3. Kiáramlás vizsgálata pórusos szilika vékonyrétegekből	31
5. Összefoglalás	33

6. Köszönetnyilvánítás	35
Függelék	40
6.1. Kalibrációs egyenesek	40
6.1.1. Rodamin 6G oldat kalibrációs egyenese	40
6.1.2. Rodamin 6G-vel inkubált vékonyrétegek kalibrációs egyenesei	41
6.2. Kioldások részletes adatai	43
6.2.1. Rétegek abszorbanciájából kapott százalékos adatok	43
6.2.2. Kalibrációs egyenesek segítségével kapott százalékos adatok . .	44

1. fejezet

Bevezetés

Az emberek évezredek óta foglalkoznak a gyógyítás tudományával és a nagyobb hatékonyság érdekében már ősidők óta cél volt a minél inkább adekvát, specifikus gyógymód alkalmazása. Korunk tudományos világában is nagy figyelem irányul a hatékonyságra. Ide tartozik a gyógyszer hatóanyagok szervezetbe juttatása során a célzottság, hogy a hatóanyag a testben a megfelelő helyen fejtsse ki hatását, máshol pedig ne okozzon kárt, illetve a szabályozottság, hogy a gyógyszer megfelelő, akár igen hosszú ideig (retard hatás) és megfelelő koncentrációban legyen jelen az adott területen. Mindezzel nem csak a szervezetbe juttatott gyógyszerek hatékonysága növelhető, hanem a költségek és a mellékhatások is csökkenthetők. A fentiekén túl a gyártók érdekei könnyen találkozhatnak a felhasználók igényeivel, hiszen a betegek is sokkal inkább arra vágnak, hogy ne kelljen naponta figyelniük a gyógyszer bevitelére, annak elfelejtése esetén akár komoly veszélynek kitéve magukat. Szívesebben tesznek fel egy több napig hatóanyagot leadó tapaszt, vagy helyeztetnek el egy több hónapig hatékony implantátumot[4]. A fentiek miatt fordul oly nagy figyelem a szabályozott hatóanyag kiáramlással kapcsolatos kutatások felé.

Az időbeli elnyújtottság elérése érdekében már sok módszert dolgoztak ki a kutatók különböző tapaszok alkalmazásától [1] kezdve gyógyszerek bőr alá ültetéséig[2]. E mellett a célzottság elérésére lehetőséget nyújtanak a rezponzív, fényre, hőre, pH-ra vagy elektromágneses sugárzásra érzékeny anyagok [2],[3]. A hatóanyag-leadás szabályozására több lehetőség is ismert, melyek száma egyre bővül. Igen nagy szerep jut különböző polimereknek ezekben a diffúzió, duzzadásfok által kontrollált vagy éppen hőre, pH-ra érzékeny rendszerekben.

Az Amerikában kapható száz legkeresettebb gyógyszer több mint 75%-a (2003-ban [4]) szájon át szedhető készítmény volt. Ezenkívül annak ismerete, hogy egy gyógyszerkészítmény akár 20 órát is eltölthet a vastagbélben mind arra mutatnak, hogy érdemes foglalkozni a per os szervezetbe juttatható, biokompatibilis és biodegradábilis anyagokkal, pH-ra érzékeny bevonatokkal, polimerekkel. Biopolimer rétegek, mint gyógyszer hatóanyag tárolására és leadására alkalmas mátrixok, illetve

szabályozottságot elősegítő rezszponzív bevonatok alkalmazása már széles körben elterjedt a kutatásban.

A pórusrendszerrel rendelkező anyagok - melyek lehetnek tapaszok, rétegek, bevonatok vagy akár nanorészecskék is - alkalmasak lehetnek hatóanyag felvételére, tárolására, illetve leadására. Nagy érdeklődés irányul a pórusrendszerrel rendelkező szilika rétegek és részecskék felé, melyek viszonylag egyszerű módszerrel előállíthatók, és igen alkalmasak lehetnek hatóanyag-leadásra kialakított rendszerekben való felhasználásra. Ez nyílt pórusrendszerükön túl, jól szabályozható méretüknek valamint biokompatibilitásuknak köszönhető [5].

A kutatási folyamatok kezdetén, egy fejlesztési, vizsgálati folyamat során, érdemes egy rendszert jól vizsgálható mértékben leegyszerűsíteni (de nem túlságosan), azaz egy modellrendszert létrehozni. Így egyszerűbben megismerhetjük az alapvető viselkedési tulajdonságokat, lehetőségeket, hogy majd később ezen ismeretek birtokában egyre komplexebb rendszereket alkossunk, és végül a valós felhasználáshoz juthassunk. Egy bonyolultabb rendszer modellje azonban akár közvetlenül is felhasználható lehet. Ennek megfelelően a pórusos szilika vékonyrétegek igen jó lehetőséget adnak implantátumok, protézisek felületének bevonására és ott gyógyszer hatóanyag szabályozott leadására.

2. fejezet

Irodalmi áttekintés

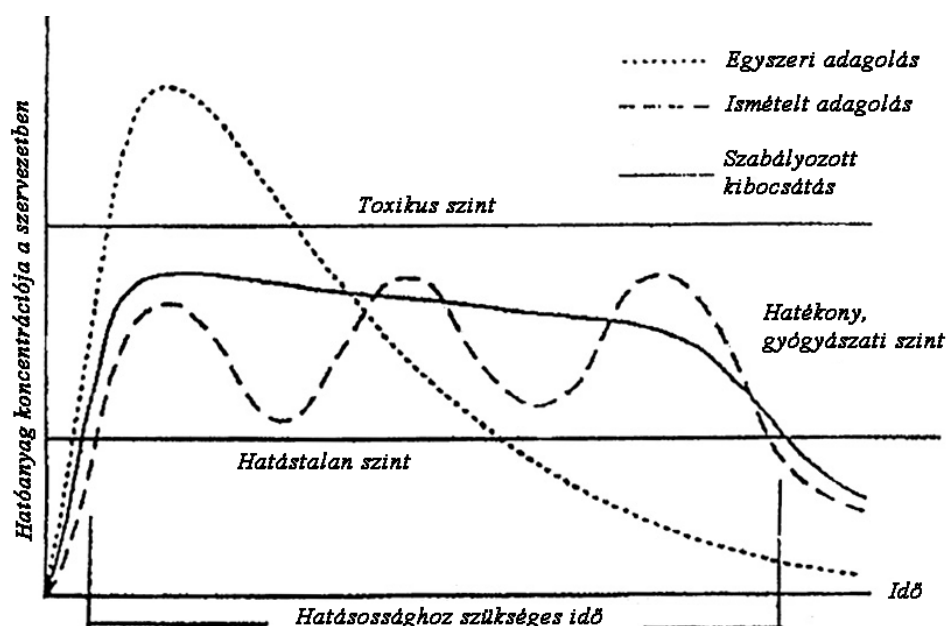
2.1. Szabályozott hatóanyag-leadás

A szervezetbe juttatott gyógyszerekből a hatóanyag szabályozott kiáramlásának a hagyományos adagolási módokkal szemben számos előnye van. Minden gyógyszer esetében egy minimális, hatástalan koncentráció feletti értéket szükséges elérni az eredményességhez, azonban a toxikus szint alatt kell tartani a hatóanyag koncentrációt. Sok gyógyszeres beavatkozás esetében az is igaz, hogy hosszabb időn keresztül szükséges állandó, hatékony, gyógyászati szinten tartani a szervezetben a gyógyszer hatóanyag koncentrációját. A szabályozott hatóanyag-leadásnak célja és igen nagy előnye, hogy segítségével elérhető a szervezetben jó megközelítéssel állandó, fluktuációk nélküli hatóanyag koncentráció. Ezzel ellentétben az egyszeri vagy ismételt, hagyományos gyógyszer adagolásnál nagy intervallumban változó, illetve ingadozó koncentrációt kapunk (2.1. ábra).

Hatóanyag-leadás szabályozásában alapvetően négy különböző mechanizmuson alapuló rendszert különböztethetünk meg [3], mely mechanizmusok természetesen együtt is jelen lehetnek egy valós rendszerben:

1. Diffúzió-kontrollált rendszerek
2. Kémiaiilag szabályozott rendszerek
3. Oldószer által aktivált rendszerek
4. Külső hatás által szabályozott rendszerek

A *diffúzió által kontrollált rendszerek* esetén a hatóanyag egy raktározó "tartályból" - mely egy nanorészecske pórusrendszere vagy ürege is lehet - áramlik ki egy polimer rétegen keresztül. Más esetben egy polimer mátrix tartalmazza és juttatja folyamatosan a szervezetbe a szükséges vegyületet. Ilyen irányú kutatásokat végezett Sharma és Chandy, polivinil-alkohol és kitozán keverésével előállított membránok



2.1. ábra. Sematikus ábra [3] a szabályozott (első rendű) hatóanyag kibocsátás szervezetbeli koncentrációváltozásának szemléletesére.

vizsgálata során [6], mikor az összetevők arányának változtatásával kis molekulákat jó hatásokkal átengedő, vérrel összeférhető réteget állítottak elő. Végeztek kísérleteket szintén polivinil-alkoholból és kitozánból előállított membránok, riboflavin és inzulin áteresztő képességére vonatkozóan is [7]. Transzdermális gyógyszerbevitelhez mátrixot, membránt vagy mindkettőt tartalmazó rendszerekben további számos polimer felhasználható, a korábban említetteken kívül a polivinil-pirrolidontól egészen a kitozánig [1].

A *kémiai szabályozott rendszerek* esetében általában biológiailag bomlik- vagy a hordozó polimer, vagy a hordozót a hatóanyaghoz láncoló instabil kötés. Elvira és társai végeztek kutatásokat keményítő alapú, biodegradábilis hidrogélek előállítására hatóanyag-leadás céljából [8].

Az *oldószer által aktivált rendszerek* közül a legnagyobb figyelmet a polimerek duzzadását felhasználó konstrukciók kapnak. Ebben az esetben a korábban egy polimer által zárt rendszerben lévő gyógyszer hatóanyagok, az oldószertől megduzzadt polimeren keresztül, a külső közegbe juthatnak. Ennek a folyamatnak a sebességét befolyásolja a polimer duzzadási sebessége, ami függhet a használt oldószertől, a közeg pH-jától, a polimer térhálósítási fokától. A kiáramlási sebességet ezenkívül természetesen befolyásolja a polimer és a kiáramló gyógyszer anyagi minősége is. Kitozánból és poliakrilsavból álló komplex rendszereknél is megmutatták [9], hogy a használt amoxicillin-trihidrát baktericid hatású hatóanyag kiáramlása, egyedül a polionos komplex duzzadási fokától függ.

Végül a *külső hatás által szabályozott rendszereknél* a hatóanyag-leadást szabályozó külső hatás lehet a hőmérséklet, pH, ionerősség, elektromágneses sugárzás, UV fény

stb. Vannak törekvések a lázkeltő kórokozók által növelt testhőmérsékletnek kihasználására szabályozott hatóanyag-leadásra, olyan polimerek segítségével, melyek különböző tulajdonságai, mint üvegesedés, duzzadási tulajdonságok, a hőmérséklet-változással együtt változnak [10]. Reszponzív polimerek felhasználása során egy másik igen fontos tulajdonság a pH-ra való érzékenység. Ezen polimerekben közös, hogy mindegyikük tartalmaz savas vagy bázikus jellegű csoportot, amelyek proton felvétellel illetve leadással reagálnak a közeg változó pH-jára. A pH érzékeny és sokat használt polimerek közé tartozik sok más polimer mellett a poliakrilsav és származékai, valamint a kitozán is.

A hatóanyag kibocsátás szabályozása alatt nem csak a szervezetben - szükséges ideig - állandó koncentrációérték fenntartását érthetjük. Ide tartozik az is, hogy a szervezetbe juttatott gyógyszer csak ott fejtse ki hatását, ahol valóban szükség van rá, azaz minél célzottabban érdemes a hatóanyagot használni. Ezt elérhetjük úgy, hogy csak a megfelelő helyen aktiváljuk a hatóanyag-leadó rendszert. Ezzel hatásosabb eredményt érhetünk el a szükséges területre való, megfelelő mennyiségű gyógyszer bejuttatásával, valamint elkerülhetők lehetnek különböző mellékhatások is, melyek a célterülettől távoli, eredetileg egészséges helyeken alakulhatnak ki. Végül pedig a célzottsággal kevesebb hatóanyagot szükséges a szervezetbe juttatni, ezzel is csökkentve a költségeket. A célzottság elérésében igen fontos kutatott terület a hatóanyag-hordozó felületének módosítása, mely segítségével elérhető lehet, hogy a szervezetben csak a megfelelő helyen kötődjön a hordozó és csak itt fejtse ki hatását a bejuttatott vegyület. Erre a célra akár rákellenes szer hordozására alkalmas, sejt-specifikus receptorokkal felületmódosított, nanohibrid anyagok, polimer nanorészecskék, szén nanocsövek is alkalmasak lehetnek [11].

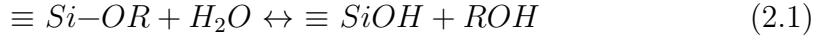
2.2. Szol-gél technika, „dip-coating” módszer

Az első alkalommal 150 éve leírt szol-gél eljárás reneszánszát éli az utóbbi 20 évben, mivel ez egy alapvetően egyszerű módszer jól meghatározott, megfelelő tulajdonságú anyagok előállítására. Az így képzett anyagok sok esetben jó stabilitással, állandósággal rendelkeznek és sok esetben optikailag transzparensnek. Manapság a legelterjedtebben a szilika alapú, szol-gél technikával előállított anyagokat használják [12], de van példa titán- illetve alumínium-oxid (és még további fém-oxid) alapú szol-gél filmek használatára is a kutatásokban [13],[14]. A szol-gél alapú anyagoknak igen széles a felhasználási, kutatási területe: felhasználják elektrokémiai szenzorokban [15], szelektív membránok előállításánál [16], szálgyártásban [17], antireflexiók bevonatok előállítására [18]...

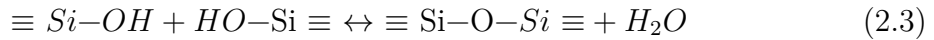
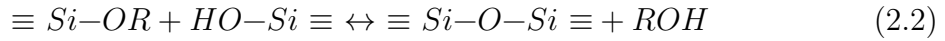
Szol-gél alapú rétegek preparációja során először egy prekursor szolt szükséges előállítani. Ezt a megfelelő alkoxid vagy fém-só (savas vagy lúgos katalízissel végzett)

hidrolízisével, majd polikondenzációjával érjük el. Szilícium esetében az alábbi egyenletek mutatják a végbemenő folyamatok lényegi lépéseit:

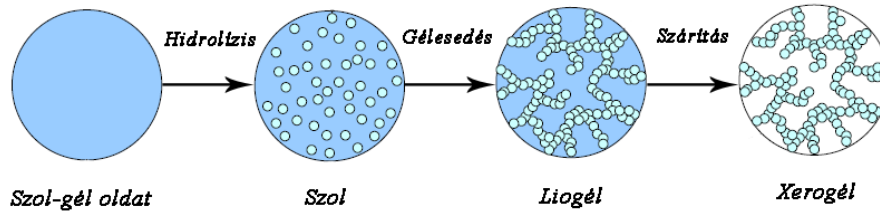
1. Hidrolízis:



2. Kondenzáció:



A prekursor szol kialakulása során, a hidrolízis beindulását követően, a polikondenzációs folyamatok is megkezdődnek. A keletkező polimer tulajdonságait nagymértékben befolyásolja, hogy a reakciót savval vagy lúggal katalizáljuk. Ammóniás, bázikus vizes közegben gömbszerű részecskék képződnek (Stöber-szilika), mivel ebben az esetben mind a hidrolízis, mind a kondenzáció katalizált folyamat, míg savas, alkoholos közegben lineáris, láncszerű polimerekhez jutunk, mivel itt a polikondenzáció kevésbé preferált folyamat. A keletkező polimerek, ahogy egyre nagyobb mértékben összekapcsolódnak, egyre hosszabb láncokat, hálókat, míg végül egy háromdimenziós térhálót képeznek, mely következtében begélesedik a szol. A keletkező gél szárításával juthatunk el végül a szilárd xerogélhez. A folyamat lépéseit a 2.2. ábrán is megfigyelhetjük.



2.2. ábra. Szol-gél alapú anyagok előállításának lépései [12].

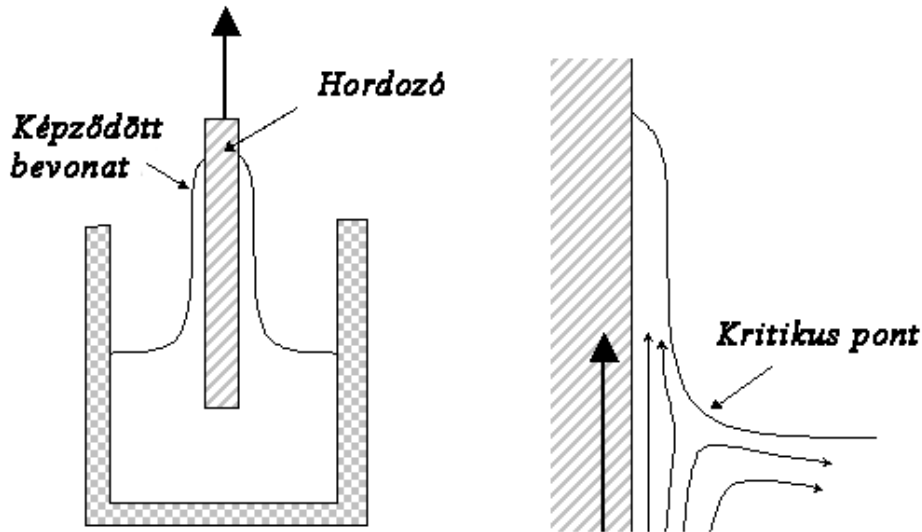
Vékonyrétegek képzésére szilárd hordozó felületén igen elterjedt a mártásos (dip-coating) és forgótárcsás (spin-coating) módszerek használata. A spin-coating esetében a szilárd hordozót egyenletes sebességgel forgatják és erre helyezik a prekursor szolt, mely szétterül a hordozó felületén egyenletes vastagságban és végül az oldószer elpárolgásával kialakul a réteg. A rétegvastagság ez esetben a fordulatszám változtatásával befolyásolható.

A dip-coating eljárás talán a legelterjedtebb szol-gél filmképzési technika, melynek előnyei: a költséghatékonyság, az egyszerűen változtatható rétegvastagság és sokféle

felület bevonására való felhasználhatóság. Ennél a módszernél a szilárd hordozót a prekursor szolba mártják a folyadékfelszínre merőlegesen (illetve bizonyos esetekben nem merőlegesen, mikor a hordozó két oldalán eltérő vastagságú réteg képződik), majd ebből egyenletes sebességgel kihúzzák. Ekkor az oldószer nagy része lefolyik és vékony film keletkezik a hordozón, ahol a megnövekedett koncentráció, és az oldószer gyors párolgásának köszönhetően azonnal megindul a gélesedés (2.3. ábra). Ezt hőkezelve kaphatjuk meg a szilárd xerogélt a hordozó felületén. (A réteg vastagságát az erők egyensúlya határozza meg a kritikus pontban, a folyadék felszínén.) A széles körben ismert Landau-Levich egyenlet [19] alapján - amennyiben a szol viszkozitása kicsi és a húzási sebesség értéke sem túl nagy- számolhatjuk a keletkező réteg elméleti vastagságát:

$$h = 0,94 \frac{(\eta U_0)^{2/3}}{\gamma_{LV}^{1/6} (\rho g)^{1/2}} \quad (2.4)$$

A fenti egyenletben h a réteg elméletileg számított vastagsága, η a folyadék dinamikai viszkozitása, ρ a sűrűsége, U_0 a szubsztrátum húzási sebessége, γ_{LV} a folyadék-levegő felületi feszültsége, g a gravitációs gyorsulás értéke.



2.3. ábra. Dip-coating technika sematikus ábrája [20].

2.3. Pórusos szilika alapú rendszerek

A hatóanyag célba juttatás területén végzett kutatásokban az üregek [21] és a pórusrendszerrel rendelkező részecskék felhasználására számos példát találunk [5]. Különösen nagy érdeklődés irányul a gyógyszer felvételére alkalmas nanorendszerek, nanorészecskék felé. Kis méretüknek köszönhető potenciális alkalmazhatóságuk

az intracelluláris, szabályozott hatóanyag-leadás területén [22]. A nanorészecskék felületének módosítása lehetőséget nyújt arra is, hogy a részecskék szelektíven, a szükséges helyen kötődjenek a szervezetben, amit különböző csoportok, sejt-specifikus receptorok kapcsolásával lehet elérni [23]. A részecskék felületének módosítása még sok további lehetőséget rejt magában, mint bázikus és savas csoportok kapcsolásának lehetőségét [24], a részecskék aggregációjának csökkentését [25], (hidrofil polimerek segítségével) megnövelt szervezetbeli tartózkodási időt [26] vagy akár erőteljesebb gyógyító (pl. rákellenes) hatás elérését [27].

A mezopórusos szilika nanorészecskék eleget tesznek a fenti feltételeknek, valamint mivel nem toxikusnak, biokompatibilisnek mutatkoztak [28], ezért sok kutatásban felhasználják hatóanyag hordozásra, leadásra tervezett rendszerekben [5],[22],[24],[25],[27]. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME) Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszékén (FKAT) is végeztek kutatásokat pórusos szilika nanorészecskék, mint gyógyszerhatóanyag hordozók előállításával és vizsgálatával kapcsolatban [29].

Mivel a pórusos szilika nanorészecskék előállítása és vizsgálata összetett és bonyolult feladat, ezért az alapvető tulajdonságok, folyamatok vizsgálatához érdemes először egy egyszerűbb modellrendszert létrehozni. Erre módot adhat pórusos szilika nanorészecskék helyett pórusos szilika vékonyrétegek használata. A mártásos szol-gél eljárás lehetőséget nyújt prekursor szolból templát anyag felhasználásával, pórusos szilika vékonyréteg előállítására is [30]. Ilyen rétegek előállításával kapcsolatos kutatómunkát szintén végeztek a BME FKAT-en [31]. Ezek a rétegek nagy fajlagos felületűek, pórusrendszerük nyílt pórusokat is tartalmaz, valamint jó mechanikai stabilitással és megnövekedett fényáteresztő képességgel rendelkeznek. A pórusok kialakítására dip-coating technika használata esetén jól használható módszer a templátolás, mely során a prekursor szolba adagolt felületaktív anyag (ami lehet cetil-trimetil-ammónium-bromid (CTAB) , Pluronic P-123 stb. [32]) micellát képez a vékonyrétegben, majd a réteg hőkezelése során eltávozik, ezzel kialakítva a pórusrendszert.

2.4. Kitozán

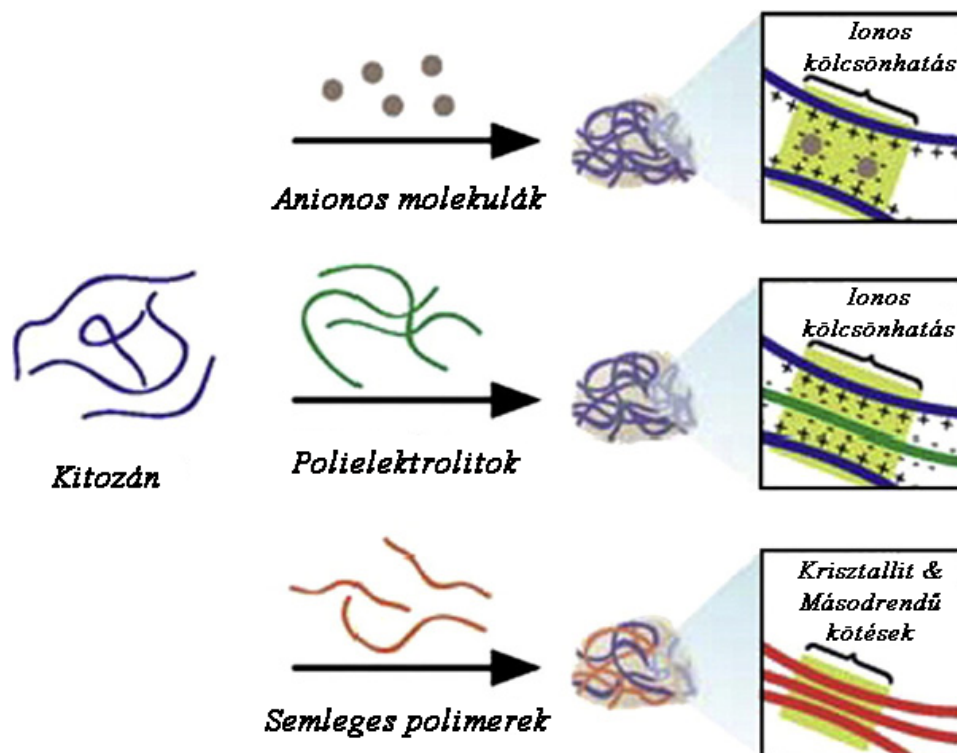
A kitin (a cellulóz után) a világon második legnagyobb mennyiségben megtalálható természetes alapú polimer, mely sok élőlényben fellelhető.

A kitozánt a természetből kinyert kitinből (jellemzően rákok páncéljából) állítják elő deacetilezéssel. A kitozán biokompatibilis, biodegradábilis, bioadhezív valamint antibakteriális tulajdonságokkal rendelkező, természetes alapú poliszacharid [33], mely nem toxikus és több országban elfogadták élelmiszer adalékként is [35]. A kitozán biopolimert széles körben alkalmazzák: a kozmetikai iparban, a papíriparban,

textiliparban, élelmiszeriparban [34], a gyógyászatban (pl. sebkötözés) [36], illetve a hatóanyag kibocsátás területén nanorészecskék, mikrogömbök formájában [37], [38].

A kitozán polimer a legtöbb szerves oldószerben nem oldódik, azonban amino csoportjainak köszönhetően már híg savban ($\text{pH} \approx 4$) is könnyen feloldható. A deacetilezési fok egy igen fontos paraméter a kitozán esetében, mely több tulajdonságát is meghatározza, egyes kutatások szerint a nagyobb deacetilezési fok és ebből fakadóan a nagyobb pozitív töltéssűrűség növeli az antibakteriális hatását is [39].

A kitozánnak, mint anionos polimernek, általában és a hatóanyag-leadás szempontjából különösen is fontos tulajdonsága, hogy különböző pH-kon eltérő mértékben duzzad. Ezt befolyásolni tudjuk térháló létrehozásával, melyet alapvetően három úton valósíthatunk meg, különböző kölcsönhatások segítségével [40]: anionos molekulákkal, anionos polielektrolittal illetve semleges polimerrel való keveréssel (2.4. ábra). A kitozán polimer duzzadásával [41] és térhálósításával kapcsolatban [42] is születtek már kutatási eredmények a BME FKAT-en.



2.4. ábra. Kitozán hidrogél térhálója a kölcsönhatások minősége szerint csoportosítva [40]: ionos molekulákkal, polielektrolittal és semleges polimerrel képzett térháló.

2.5. Részletes célkitűzés

Kutatásom célja az volt, hogy pórusos szilika vékonyréteg alapú, hatóanyag felvételére, tárolására és kibocsátására alkalmas modellrendszert fejlesszek, me-

lyen egyszerűen lehet vizsgálni a hatóanyag-kiáramlást és ennek szabályozhatóságát. Célom volt, hogy a létrehozott rendszer modelljeként szolgálhasson az implantátumok felületének bevonására használható pórusos szilika rétegeknek, valamint hatóanyag-leadásra alkalmas, pórusos szilika részecske alapú rendszereknek.

Hatóanyag helyett - az egyszerűbb vizsgálhatóság érdekében - egy széles körben használt, UV-Vis spektroszkópiával könnyen mérhető színezőanyaggal végeztem a kísérleteket. Vizsgáltam, hogyan lehet a pórusrendszert festékanyaggal megtölteni és a bevitt mennyiséget milyen paraméterek változtatásával lehet szabályozni. Ezekkel a vizsgálatokkal a modellhatóanyag inkubálás mechanizmusának mélyebb megismerése volt a célom.

Vizsgáltam a modellhatóanyag-kiáramlás kinetikáját. A színezék kiáramlását a pórusos szilika rétegre képzett polimer réteggel kívántam befolyásolni. Kísérleteimhez a kitozán biopolimert választottam sok előnyös tulajdonsága miatt. A pH-ra való érzékenysége, biokompatibilitása, antibakteriális hatása igen hasznos sajátosságok a vizsgált célterületen. A kitozán réteg tulajdonságait térhálósítással, semleges polimer és ionos polimer hozzáadásával módosítottam.

A szilika és a polimer vékonyrétegeket szol-gél technikával, dip-coating módszerrel állítottam elő és vizsgáltam, hogy a réteg vastagságát miként módosíthatom. A modellrendszer fejlesztése során célom volt az egyes rétegek részletes jellemzése, amihez legfőképp UV-Vis spektroszkópiát használtam a rétegek vastagságának, törésmutatójának és a szilika rétegek porozitásának meghatározásához.

3. fejezet

Kísérleti rész

3.1. Felhasznált vegyszerek és eszközök

3.1.1. Vegyszerek

- Abszolút etanol (a.r. > 99,7% Reanal)
- Tetraetil-ortoszilikát (*TEOS*, >98%, GC-grade, Merck)
- Hexadecil-trimetil-ammóniumbromid (*CTAB*, 97,0%, Reanal)
- Sósav-oldat (purum p.a., >36,5%, Fluka)
- Rodamin 6G színezék (Sigma-Aldrich, ~95%)
- Kitozán (közepes móltömegű, 98% dezacetilezési fokú, közepes molekulatömegű, 503 cps illetve 522 cps viszkozitású, Aldrich)
- Nátrium-karboximetil-cellulóz (*CMC*, közepes viszkozitású; Sigma)
- Polivinil-pirrolidon (*PVP*, 40 000 átlagos móltömegű (Aldrich), 360 kD átlagos móltömegű (Fluka) és 1 300 kD átlagos móltömegű (Aldrich))
- Ecetsav (100%; Merck)
- Pentanátrium-tripolifoszfát (*TPP*, Reanal)
- MilliQ víz (Millipore Simplicity 185, vezetőképesség: 18,2 mS/cm)
- Puffer oldat (1,56 g $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ -ból (Merck) és 6,89 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ -ból (Reanal) desztillált vízzel 1 dm³oldat, pH $\approx$ 7,3).

3.1.2. Eszközök, műszerek

- Mikroszkóp tárgylemezek (Menzel Gläser)
- Réteghúzó berendezés (MTA-MFA laboratóriumában készült)
- Kemence (Nabertherm Controller B170)
- UV-Vis spektrofotométer (Agilent 8453, Perkin Elmer LS50B)
- Kézi pH-mérő készülék (ADWA A11)
- Szakítógépj (INSTRON 5566)
- Ragasztószalag (3M Scotch Magic 810)

3.2. Kísérleti eljárások

3.2.1. Vékonyrétegek képzése

Pórusos szilika vékonyrétegek

A pórusos szilika vékonyrétegeket, mint a modellrendszer hatóanyag felvételére, leadására és tárolására alkalmas komponensét vizsgáltam. A rétegek előállításához első lépésként a prekursor szolt készítettem el [31]: 1,5 g CTAB-t és 22 ml abszolút etanolt tartalmazó oldatot, illetve egy másik, szintén 22 ml etanolból, valamint 4ml 1 M-os sósavból és 8,8 ml TEOS-ból készített oldatot fél óráig kevertettem (lefedett állapotban) mágneses keverővel. Majd a második oldatot az elsőhöz öntöttem és további fél óráig kevertettem a rendszert.

Ezután az üveg hordozót mosószeres vízzel, kénsavval, izopropil-alkohollal és nagy tisztaságú desztillált vízzel tisztítottam. Majd a száraz hordozóra mártásos technikával, a számítógéppel vezérelt réteghúzó berendezés segítségével, 10 cm/perces húzási sebességgel vékonyréteget képeztem. Ezután a réteget kemencében, 480 °C-on, 1 órán át tartó (plusz 20 perc felfűtési idő) hőkezelttem, miután megkaptam a pórusos szilika vékonyréteget.

Kitozán vékonyrétegek

A kitozán réteget, mint a hatóanyag-leadás gátlására alkalmas polimert vizsgáltam. A kitozán rétegek képzéséhez először 1 illetve 2%-os kitozán oldatot készítettem szilárd kitozánból és 1%-os ecetsavas oldatból ($\text{pH} \approx 2,6$). A rendszert egy napig kevertettem, ami alatt a kitozán megduzzadt és feloldódott. Ezekből az oldatokból képeztem tisztított üveg hordozókra vékonyrétegeket dip-coating technikával, különböző húzási sebességekkel az 1-10 cm/perces sebességintervallumban.

A húzás sebességének változtatásán, illetve az eltérő koncentrációjú kitozán oldatok használatán kívül, a szárítási idő vékonyrétegekre gyakorolt hatását is vizsgáltam: az összes réteget legalább egy napig, egyeseket pedig kettő, illetve több napig szárítottam szobahőmérsékleten.

További polimer rétegek, kitozán réteg módosítása

A létrehozott kitozán réteg módosítására a következő módszereket alkalmaztam 2.4. pontban leírtak alapján:

- *Térhálósítás:* 1%-os oldatot készítettem TPP-ből és desztillált vízből. Ebbe az anionos molekulákat tartalmazó oldatba mártottam a száraz kitozán rétegeket 10 percre, majd ezeket legalább egy napig szárítottam szobahőmérsékleten.
- *Kevert polimer-vékonyréteg létrehozása:* szilárd PVP-ből (két eltérő móltömegűből) és desztillált vízből 1 napig tartó kevertetéssel 1%-os oldatokat készítettem. Ezek jó elegyíthetőséget mutatnak a polimer láncok egymásba való áthatolhatóságának („hibrid polimer network”) köszönhetően, fázisszeparációt nem tapasztaltam. Az 1%-os kitozán oldattal következő arányokban kevertem a semleges makromolekulákat tartalmazó PVP oldatokat: összességében mindegyik oldat 1% polimert tartalmazott, melyet 50%-ban, illetve 75%-ban a PVP tett ki. Így összesen négy különböző, kevert, kitozán-PVP oldathoz készítettem. Ezekből 1 cm/perces húzási sebességgel képeztem vékonyrétegeket, melyeket legalább 1 napig hagytam száradni szobahőmérsékleten.
- *Második polimer réteg képzése:* 1%-os vizes közegű oldatot készítettem CMC-ből 1 napig tartó kevertetéssel, majd az anionos polimerláncokat tartalmazó oldatból 1 cm/perces húzási sebességgel vékonyréteget képeztem a már kitozán réteget tartalmazó szubsztrátra. Az új polimer rétegek egyszerűbb vizsgálata érdekében nem csak kitozán vékonyrétegekre, hanem tisztított üveglapokra is képeztem bevonatot. Végül 1 napig száradni hagytam a mintákat.

3.2.2. Pórusrendszer inkubálása modellhatóanyaggal

A pórusos szilika vékonyrétegek pórusrendszerének Rodamin 6G színezékkel való inkubálásához a színezék 10^{-3} M-os és 10^{-4} M-os vizes oldatát használtam, amiket szilárd színezőanyagból és desztillált vízből készítettem mérőlombikokban. A pórusos szilika rétegeket a réteghúzó berendezéssel mártottam a színezék oldatába, a bemártás sebességét 1 mm/perctől egészen 10 cm/percig változtatva. Ezenkívül vizsgáltam még, hogy milyen hatással van a inkubálás ideje a beáramlott

színezőanyag mennyiségére. Ennek megfelelően 0 perctől 1 napig terjedő intervallumban változtattam az inkubálás idejét.

A homogén 10^{-3} M-os Rodamin 6G oldatból hígítással 10^{-4} , 10^{-5} , $8 \cdot 10^{-6}$, $6 \cdot 10^{-6}$, $4 \cdot 10^{-6}$, $2 \cdot 10^{-6}$ és 10^{-6} M-os oldatokat készítettem kalibrációs egyenes felvételéhez.

3.2.3. Vékonyrétegek vizsgálata

UV-Vis spektroszkópia

Az üveg hordozóra képzett rétegeket UV-Vis spektroszkópiával vizsgáltam a képzett rétegek vastagságának és törésmutatójának megállapítása céljából: a rétegeket a spektrofotométerbe helyeztem a fény útjára merőlegesen és felvettem transzmittancia spektrumukat a 350-1100 nm-es hullámhossztartományban, általában 5 illetve 10 nm/s-os sebességgel. Referenciaként a levegő spektrumát használtam. Azonos körülmények és paraméterek mellett az üveg hordozó spektrumát is felvettem, amire szükségem volt a réteg jellemző paramétereinek (törésmutató, vastagság) meghatározása során.

A színezékekkel inkubált rétegeket és a modellhatóanyagot tartalmazó oldatokat is UV-Vis spektroszkópiával vizsgáltam. A Rodamin 6G legintenzívebben az 528 nm-es hullámhosszú fényt nyeli el, így ennek megfelelően a színezékekkel inkubált rétegeknek az abszorbancia spektrumát vettem fel 350-től 800 nm-ig. Egyes esetekben már csak 528 nm-en mértem az abszorbancia értéket, szintén a levegő spektrumát használva referenciaként.

A Rodamin 6G-tartalmú oldatok abszorbancia spektrumát, a tiszta puffer spektrumához viszonyítva vettem fel az 528-800 nm-es hullámhossz intervallumban, később már csak 528 nm-en. (A mérések előtt a mintákat homogenizáltam és kis részüket töltöttem át a küvettába.)

Mechanikai vizsgálatok - „lift-off” technika

A „lift-off” módszerrel a képzett vékonyrétegek mechanikai stabilitásáról, a réteg-hordozó kölcsönhatás erősségéről kaphatunk információt. A vizsgálatokat a következő módon végeztem: az üveg hordozóra létrehozott vékonyréteg egyik felére egy ragasztószalag csíkot (3M Scotch Magic 810) egy fém hengerrel alaposan és buborékmentesen hozzásimítottam, majd a ragasztószalagot visszahajtottam és a szakítógépbe fogtam. A réteget szintén a szakítógépbe fogtam és egymástól távolítottam a kettőt. Egy idő után megfeszült a ragasztószalag és lassan elkezdett lejönni a rétegről. Eközben a gép folyamatosan mérte a távolságot illetve a szakításhoz szükséges erőt. Ilyen módon meg lehet vizsgálni, hogy vajon lejön-e a réteg a hordozóról, illetve ha igen milyen nagyságú erőnél. Ha ezt az erőt a ragasztószalag

szélességével osztjuk egy a rétegre jellemző értéket kapunk. A fenti módon végeztem mechanikai vizsgálatokat üveg hordozóra, valamint pórusos szilikával bevont üveg hordozóra 1 cm/perccel és 5 cm/perccel képzett kitozán vékonyrétegeken.

3.2.4. Modellhatóanyag kiáramlásának vizsgálata

A színezék rétegekből való kiáramlását a modellrendszerből való hatóanyag-leadás megismerése céljából vizsgáltam. A hatóanyag kioldódásának vizsgálata során követőképpen jártam el: első lépésként felvettem a Rodamin 6G-vel inkubált rétegek spektrumát, majd a rétegeket (pipettával) pontosan kimért 20 cm^3 térfogatú pufferoldatba helyeztem megfelelő időre, majd kivettem és szobahőmérsékleten szárítottam. Ezután felvettem a rétegek kioldás utáni, valamint a homogenizált, színezéket tartalmazó puffer oldatok spektrumát. A kioldódott színezék mennyiségének meghatározásához felvettem ismert koncentrációjú (l. 3.2.2. pont) Rodamin 6G oldatok spektrumát, kalibráció készítéséhez. A kiáramlás kinetikájának meghatározásához azonos módon előállított mintákat különböző ideig (2, 7, 12, 24, 48, 96 óra) helyeztem a puffer oldatba.

A mérés ismételése során tapasztalható szórás csökkentése érdekében, ugyanazon minták puffer oldatának abszorbanciáját mértem fél, majd egy óránként, egészen 7 óra kioldási idő eléréséig. A kioldódást minden egyes mérés során kb. egy percre megszakítottam, a puffer oldatot homogenizáltam és megmértem az abszorbanciáját 528 nm-en. Majd lehetőleg maradéktalanul visszaöntöttem a küvettából az oldatot és a mintát a pufferbe helyeztem a kioldás folytatása végett.

A hatóanyag kiáramlás szabályozásának vizsgálatára a fentieknek megfelelően, a méréseket Rodamin 6G-vel inkubált pórusos szilika vékonyrétegeken vizsgáltam, illetve ennek polimer rétegekkel módosított változatain. Végeztem kioldódási vizsgálatokat kitozán vékonyréteggel, TPP-vel tárhálósított kitozán réteggel, kitozánnal kevert PVP réteggel és kitozán-CMC kettős réteggel bevont pórusos szilika mintákon is.

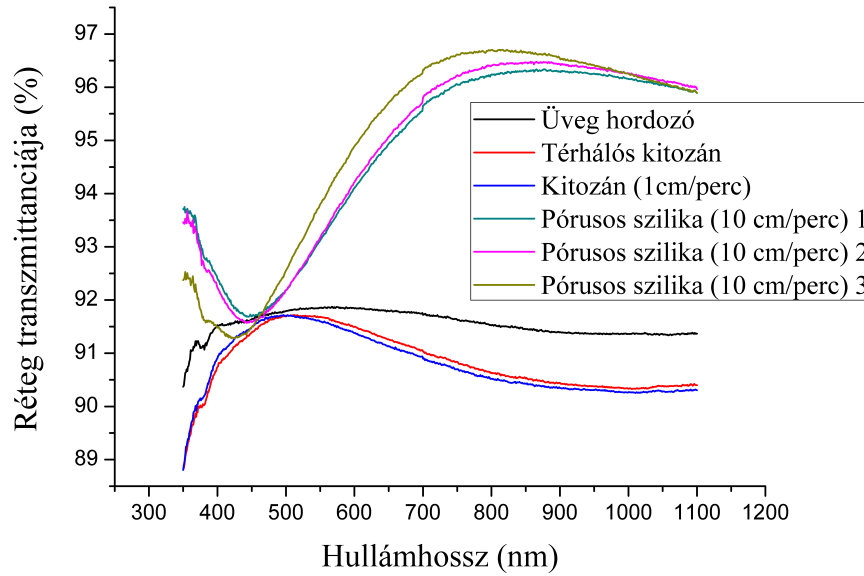
4. fejezet

Kísérleti eredmények értékelése

4.1. Vékonyrétegek

Általánosságban elmondható a képzett vékonyrétegekről, hogy transzparensnek voltak és szabad szemmel homogénnek látszottak. A kitozán esetében egy-egy kisebb pont volt látható bizonyos rétegeken, ami feltehetőleg a savas közegben nem oldódó kitintartalom (a kitozán nem 100%-ban volt deacetilezve) következménye. Ennek ellenére elsőre szinte észre sem lehet venni, hogy az üveg hordozó felületén vannak a rétegek. Ez a fentieken túl annak is a következménye, hogy (kevés kivétellel) vastagságuk 1000 nm alatt volt, jellemzően a 100-300 nm-es tartományban. Ezek a vékonyrétegek igen nagy hányadát, kb. 90%-át átengedik az UV-Vis hullámhossztartományú sugárzásnak. A pórusos szilika vékonyrétegek fontos és érdekes jellemzője, hogy nagyobb mértékben átengedik a látható fényt, mint az üveg hordozó (a pórusrendszer következtében csökken a réteg törésmutatója), míg a kitozán rétegeknek valamivel kisebb a fényáteresztésük, mint az üvegé. Ezt figyelhetjük meg a 4.1. ábrán.

A vékonyrétegekről felvett transzmittancia spektrumokra az üveg hordozó spektrumának ismeretében optikai modell segítségével függvényt illesztettem. Az illesztésekhez két különböző modellt alkalmaztam: a hordozó mindkét oldalán egy homogén réteget feltételező modellt [43], illetve egy másikat, ami a hordozó mindkét oldalán két vékonyréteget feltételez [44]. Az illesztés során a törésmutató (n) és a vastagság (d) voltak azok a paraméterek, melyeket az iteráció során a használt program minden esetben változtatott. Ilyenkor a többi paramétert konstans értéknek tekintettem és a korábban mért, illetve ideális értékre állítottam: az üveg hordozó törésmutatójának minden esetben 1,519-et, illetve diszperziós faktorának (ami a törésmutató hullámhosszfüggését jellemzi) 0,3-at használtam. Ideális esetben a réteg diszperziós faktora (q) nulla, azonban ez általában nem írja le a valóságot, tehát ezt az értéket a pontosabb illesztés érdekében sokszor változó értéknek állítottam. A réteg inhomogenitását leíró faktort (g) legtöbbször 1-nek és konstansnak vettem, tehát a



4.1. ábra. Pórusos szilika és kitozán vékonyrétegek transzmittancia spektrumai az üveg hordozó spektrumához viszonyítva.

réteget homogénnek tekintettem az illesztés során. A spektroszkóp lámpájának ingadozását és az egyéb hatásokat korrigáló tényezőt (kk) is általában 1-nek tekintettem (azaz nem használtam korrekciót), azonban ha szükség volt rá a valós és mért adatok pontosabb illeszkedéséhez, változni hagytam a $\pm 0,01$ -es intervallumon belül. Minden esetben megvizsgáltam, hogy az illesztés során megfelelő volt-e a függvény és a mért adatok illeszkedése, illetve, hogy reális értékeket kaptam-e az adott paraméterekre. Ha ezek jól teljesültek (pl. redukált khí-négyszet értéke 10^{-7} , 10^{-8} nagyságrendű volt), akkor elfogadtam a paraméterekből kapott törésmutató és vastagság értékeket.

4.1.1. Pórusos szilika rétegek

A pórusos szilika rétegek az üveg hordozónál nagyobb fényáteresztésük és a hordozóhoz közeli törésmutatójuk ellenére UV-Vis spektroszkópiával és az alkalmazott optikai modell segítségével igen jól vizsgálhatók. A 4.1. táblázatban pórusos szilika vékonyrétegek vastagsága és törésmutatója látható, melyeket a fent leírt módon, a felvett spektrumok kiértékelésével kaptam. Három különböző prekursor szol mind-egyikéből három paralel réteget képeztem és vizsgáltam. A szolok azonos recept alapján készültek, azonban eltérő idő telt el az elkészítésük és réteghúzás között (eltérő öregedési idő). Ennek megfelelően az S1.1-1.3 rétegek lettek a legvékonyabbak, mivel ezeknél telt el a legkevesebb idő a szol előállításától, utána az S2.1-S2.3 majd az S3.1-S3.3 rétegek. Ez annak köszönhető, hogy a prekursor szolban folyamatosan megy végbe a hidrolízis és a polikondenzáció, így egyre viszkózusabbá válik a rendszer.

A Landau-Levich egyenletben (2.4. egyenlet) pedig a prekursor szol viszkozitásának változása arányos a belőle képzett réteg vastagságával. Ez a változás 1-2 hónap is csak kb. 10%-os, mint a táblázatban is látható. Azonban az azonos prekursor szolból képzett rétegek vastagságait és törésmutatóit tekintve igen jó egyezést és kis csak mértékű szórást figyelhetünk meg. A 10 cm/perc húzási sebességgel képzett pórusos szilika vékonyrétegek vastagsága tehát 100 és 200 nm közé esik, jó közelítéssel 150 nm körüli érték.

Minta jele	d (nm)	n	$d_{\text{átl}}$ (nm)	Szórás(d) (nm)	$n_{\text{átl}}$	Szórás(n)
S1.1	142,9	1,433	146,6	3,7	1,438	0,0078
S1.2	150,2	1,434				
S1.3	146,8	1,447				
S2.1	162,3	1,401	159,9	4,0	1,397	0,0045
S2.2	162,1	1,397				
S2.3	155,2	1,392				
S3.1	167,2	1,364	165,7	1,9	1,373	0,0125
S3.2	166,3	1,367				
S3.3	163,5	1,387				

4.1. táblázat. Azonos összetételű, de különböző öregedési idő után képzett (S1-től S3 felé nő az öregedési idő), pórusos szilika vékonyrétegek jellemző adatai. A vékonyrétegek képzésének sebessége minden esetben 10 cm/perc volt. (d -rétegek vastagsága, n - rétegek törésmutatója, $d_{\text{átl}}$ - a három paralel vékonyréteg átlagos vastagsága, $n_{\text{átl}}$ - a három paralel vékonyréteg törésmutatója.)

4.1.2. Kitozán vékonyrétegek

Vékonyrétegek időbeli állandósága

Az 1%-os kitozán oldatból 1 cm/perc illetve 2 cm/perc sebességgel húzott polimer rétegeket 1, 2 illetve 23 nap szárítás után vizsgálva azt találtam, hogy nem változik számottevően a minták vastagsága. Ez várható volt, hiszen a vékonyrétegek képzése során jelentősen töményedik az oldat a hordozó felületén és tekintve, hogy 100 nm-es nagyságrendbe esik a rétegek vastagsága, igen gyorsan el tud párologni a víz, így kialakítva az egyensúlyt a levegő vízgőztartalmával. A felvett spektrumok alapján kapott rétegvastagságokat és törésmutatókat tartalmazza a 4.2.táblázat. Látható, hogy az azonos rétegek vastagsága igen kis mértékű, pár százalékos változást mutat csak az idő függvényében, ami az optikai modell, illetve a spektroszkóp hibahatárán belül van. Természetesen ezzel együtt a törésmutatók sem mutatnak számottevő változást, hiszen azonos anyagot mértünk minden esetben és annak nem változott

a töménysége sem. Ezek alapján az alkalmazott 1 napos, szobahőmérsékleten való szárítás megfelelő mértékűnek mondható. Ezenkívül azt is megállapíthatjuk, hogy a kitozán rétegek - az időnek ebben a nagyságrendjében - állandónak mutatkoznak.

Minta jele	U_0 (cm/perc)	d (nm)	n	<i>Rétegeképzt követően eltelt napok száma</i>
K1.1	1	106,0	1,534	1
K1.1	1	110,9	1,511	2
K1.1	1	106,4	1,534	23
K1.2	2	168,5	1,528	1
K1.2	2	169,3	1,530	2
K1.2	2	184,0	1,537	23

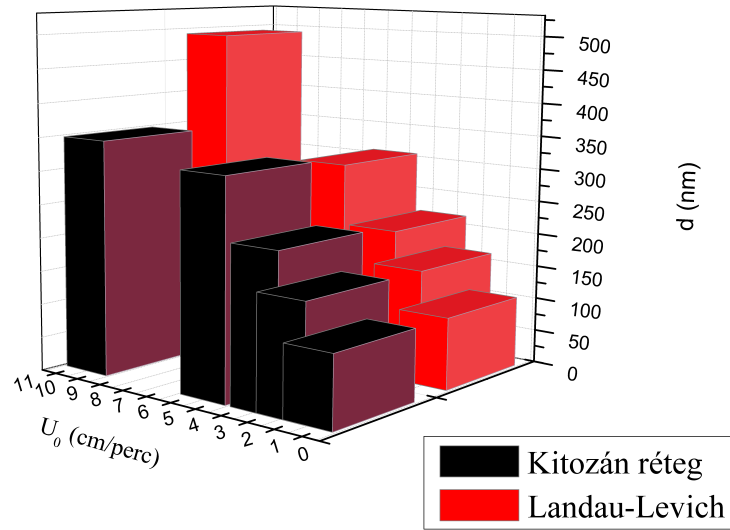
4.2. táblázat. 1%-os kitozán oldatból, két különböző sebességgel (U_0) képzett vékonyréteg vastagsága (d) és törésmutatója (n) 1, 2 illetve 23 nap eltelte után.

Kitozán rétegek vastagságának szabályozása

Az eltérő vastagságok eléréséhez 1 és 10 cm/perc között változtattam az (1%-os) kitozán oldatból való réteghúzás sebességét. Az elméleti vastagságokat az első réteg vastagságának ismeretében kiszámíthatjuk, hiszen az oldat viszkozitása, felületi feszültsége, illetve sűrűsége állandónak tekinthető, így csak U_0 , a réteg kiemelésének sebessége a változó paraméter. Ha tehát kétszeresére nő a húzás sebessége, akkor a rétegvastagságnak $2^{2/3}$ -szorosára kell változnia. A valós, mért adatokat és a fenti módon számított elméleti vastagságokat tartalmazza a 4.3. táblázat. 5 cm/perc húzási sebességig jó egyezés figyelhető meg: a rétegvastagságok a valóságban, az elméletnek megfelelően növekszenek. 10 cm/percnél a 4.2. ábrán is jól láthatóan, eltér az egyenlet alapján számolt és a valós érték. Ez nem meglepő, hiszen az egyenlet csak kis húzási sebességekre érvényes, tehát feltehetőleg 10 cm/perces sebesség már túllép ezen a határon. Megállapítható azonban, hogy a rétegvastagságok - 1%-os kitozán oldat használata esetén - a 100 és 300 nm-es vastagság intervallumban jól, pontosan szabályozhatók.

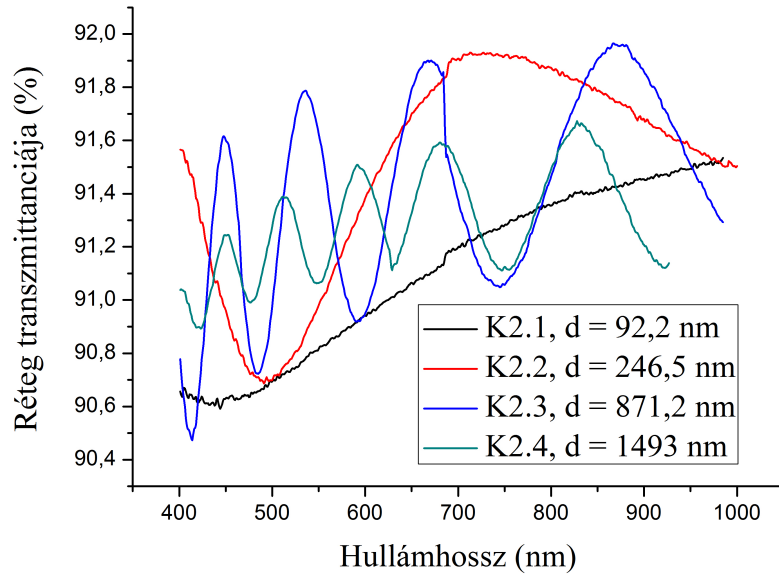
Minta jele	U_0 (cm/perc)	d (nm)	d (Landau-Levich) (nm)	n
K1.1	1	106,0	106,0	1,534
K1.2	2	168,5	168,3	1,528
K1.3	3	229,9	220,5	1,537
K1.4	5	321,3	309,9	1,532
K1.5	10	349,1	492,0	1,532

4.3. táblázat. 1%-os kitozán oldatból különböző sebességekkel (U_0) képzett kitozán vékonyrétegek vastagsága (d) és törésmutatója (n), valamint a Landau-Levich egyenlet (2.4. egyenlet) alapján számolt vastagságok (d (Landau-Levich)).



4.2. ábra. 1%-os kitozán oldatból 1-10 cm/perc sebességgel képzett kitozán rétegek valós és elméleti (Landau-Levich egyenlet (2.4. egyenlet) alapján számolt) vastagságának összehasonlítása.

A rétegvastagság szabályozásának vizsgálata során 1, illetve 2%-os kitozán oldatokból eltérő húzási sebességgel (0,833 cm/perc és 4,17 cm/perc) képeztem összesen négy kitozán vékonyréteget. A száradás után felvett spektrumokra való függvényillesztésnél már jól látható, hogy a 2%-os oldatból képzett rétegek jóval vastagabbnak adódnak, ugyanis minél vastagabb a réteg, annál több extrémum jelenik meg a transzmittancia spektrumban. Ezt figyelhetjük meg a négy különböző vastagságú kitozán réteg spektrumán a 4.3. ábrán. Az illesztés során kapott vastagság és törésmutató értékeket a 4.4. táblázat tartalmaz. Az 1%-os kitozán oldatból képzett rétegek vastagsága megfelel a korábban mértnek, kicsit vékonyabbnak adódik ugyan, de ez betudható a kis mértékben csökkentett húzási sebességnek. Összességében: ezen rétegek vastagsága a 100-300 nm-es tartományban található, míg a 2%-os kitozán oldatból képzett rétegek vastagsága a jóval nagyobb, 800-1500 nm-es intervallumba esik. Ahogy a vastagság nő, egyre kevésbé esnek egybe az elméletileg számolt rétegvastagságok a valós adatokkal (pl. 2500 nm helyett 1500 nm). (Fontos megjegyezni, hogy ilyen méreteknél a függvényillesztés is sokkal bizonytalanabb és több hibalehetőség merül fel!) A 2%-os kitozán oldatból való vastagabb rétegek képződése várható volt, és a szabad szemmel is jól megfigyelhető viszkozitásnövekedésnek tudható be. A fentiek ismeretében a 100 nm-es vékonyrétegektől egészen 1000-1500 nm-ig terjedően szabályozni tudjuk a létrehozandó kitozán bevonat vastagságát.



4.3. ábra. 1 illetve 2%-os kitozán oldatokból, különböző sebességekkel képzett rétegek (4.4. táblázat) transzmittancia spektrumai. A vastagság növekedésével egyre több extrémum jelenik meg a minta spektrumán.

Minta jele	U_0 (cm/perc)	d (nm)	n	Kitozán oldat töménysége (%)
K2.1	0,833 (U_1)	92,2	1,524	1
K2.2	4,17 ($5U_1$)	246,5	1,529	1
K2.3	0,833 (U_1)	871,2	1,527	2
K2.4	4,17 ($5U_1$)	1493	1,523	2

4.4. táblázat. 1 illetve 2%-os kitozán oldatokból, különböző sebességekkel (U_0 -egyszeres (U_1) és ötszörös ($5U_1$) sebességek) képzett kitozán vékonyrétegek vastagsága (d) és törésmutatója (n)

Kitozán bevonat módosítása

Az egyik módszer amit alkalmaztam kitozán réteg módosítására az anionos nátrium-tripolifoszfát oldattal való térhálósítás volt. Ehhez 1%-os kitozán oldatból üveg hordozó felületére (K), illetve pórusos szilika vékonyrétegre (SK) képeztem bevonatot, majd ezeket térhálósítottam (K+T és SK+T). A 10 percig való anionos oldatba mártás, majd a réteg száradása után, szabad szemmel nem volt jól megfigyelhető változás a mintán. A transzmittancia spektrumok alapján kapott értékeket (ezekben az esetekben a kétrétegű optikai modellt alkalmaztam) a 4.5. táblázat tartalmazza. Az így kapott vastagság és törésmutató adatok alapján sem figyelhető meg jelentős különbség a térhálós és nem térhálósított kitozán rétegek között. A térhálósítás sikerességének bizonyítására, a TPP jelenlétének igazolására további

vizsgálatok szükségesek. A kétrétegű optikai modell alapján kapott adatok jó egyezést mutatnak az egyrétegű modell alapján kapott kitozán és pórusos szilika rétegek jellemző adataival.

Minta jele	U_{01} (cm/perc)	U_{02} (cm/perc)	d_1 (nm)	d_2 (nm)	n_1	n_2
K3.1	1	-	155,9	-	1,538	-
K3.1 + T	1	-	161,7	-	1,535	-
SK1.1	1	10	181,1	145,0	1,546	1,274
SK1.1 + T	1	10	180,8	145,1	1,556	1,308

4.5. táblázat. Üveg hordozón vizsgált kitozán (K3.1) és térhálósított kitozán (K3.1 + T), valamint pórusos szilikára képzett kitozán (SK1.1) és térhálós kitozán (SK1.1 + T) vékonyrétegek jellemző adatai. (U_0 - vékonyréteg képzésének sebessége; d - rétegek vastagsága, n - rétegek törésmutatója. Az egyes index a felső rétegeket (kitozán és térhálós kitozán), míg a kettes index az alsó rétegeket (pórusos szilika) jelöli.)

A második módszer, amit alkalmaztam a kitozán réteg módosítására az anionos polimer, a nátrium-karboximetil-cellulóz oldatából való második réteg képzése volt. Ehhez négy különböző vastagságú kitozán réteget készítettem, majd ezeket vontam be a nátrium-karboximetil-cellulóz oldatából képzett réteggel. A két oldatot összeöntve fehér csapadék kiválását tapasztaltam (a két ellentétes töltésű polimer feltehetőleg semlegesítette egymás töltését, így elvesztették oldhatóságukat és kicsapódtak), azonban a vékonyrétegek képzése során átlátszó, UV-Vis spektroszkópiával jól vizsgálható kettősréteghez jutottam. A kitozán rétegek (K) és a kettősrétegek (KC) adatait a 4.6. táblázat tartalmazza. Jól megfigyelhető a kitozán réteg vastagságának (d_2) növekedése a koncentráció és a sebesség változtatásának függvényében, illetve látható, hogy minden esetben egy kb. 100 nm-es vastagságú (d_1), második polimer réteget sikerült képezni a kitozánra. A két réteg törésmutatója látszólag elég közel esik egymáshoz, ami nehezíti az illesztést. Valószínűleg ebből adódik a kapott vastagságok közötti eltérés is.

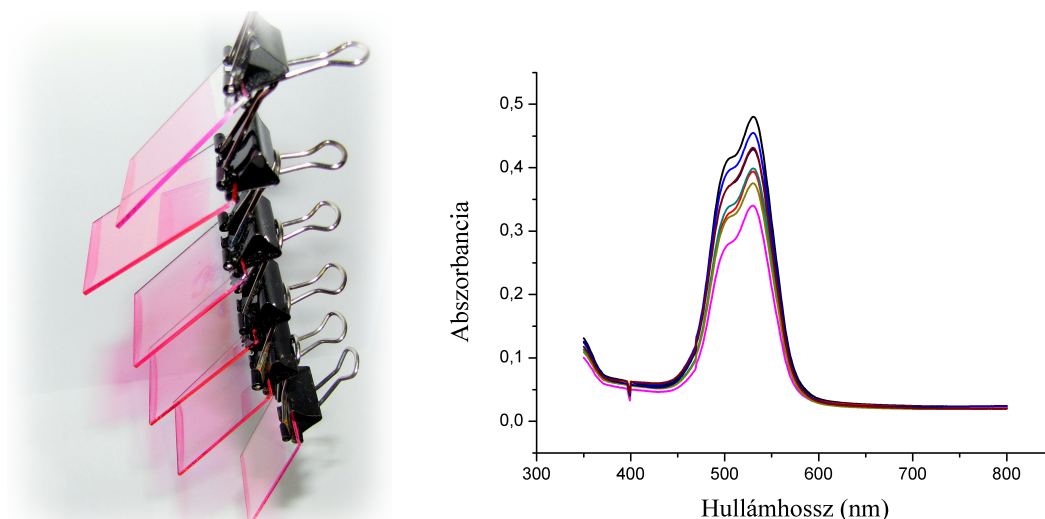
Végül semleges polivinil-pirrolidonból és kitozánból álló, összességében 1%-os, polimer oldatból képeztem réteget üveg hordozó felületére (KP) és pórusos szilikára (SKP). Több oldat közül a legviszkózusabbnak látszódot, az 1 300 000-es móltömegű PVP-ből készült, 50% kitozánt és 50% PVP-t tartalmazó oldatot használtam, azonban ebből csak kb. 50 nm-es vékonyréteget tudtam képezni (4.6. táblázat). Azonban sikeres volt a réteg képzése mind az üveg hordozón, mind a pórusos szilikán, így megfelelő koncentráció és húzási sebesség megválasztásával valószínűleg kívánt vastagságú réteg képezhető.

Minta jele	U_{01} (cm/perc)	U_{02} (cm/perc)	c (%)	d_1 (nm)	d_2 (nm)	n_1	n_2
K4.1	-	0,833	1	-	63,3	-	1,526
KC1.1	0,833	0,833	1	78,0	66,0	1,526	1,525
K4.2	-	4,17	1	-	132,4	-	1,534
KC1.2	0,833	4,17	1	91,6	110,6	1,528	1,533
K4.3	-	0,833	2	-	728,3	-	1,529
KC1.3	0,833	0,833	2	108,3	696,7	1,528	1,536
K4.4	-	4,17	2	-	1292	-	1,526
KC1.4	0,833	4,17	2	108,8	1294	1,516	1,531
KP1.5	0,833	-	-	44,9	-	1,534	-
SKP1.5	0,833	8,33	-	59,0	127,2	1,552	1,363

4.6. táblázat. Kitozán (K) és más polimerrel módosított kitozán vékonyrétegek (KC illetve KP jelű) vastagságai (d) és törésmutatói (n). A KC1.1 - KC1.4 jelű rétegek a megfelelő (táblázatban felette látható) kitozán rétegre, nátrium-karboximetil-cellulóz 1%-os oldatából húzott kettős rétegeket jelölik. A KP1.5 jelű réteg kevert PVP-kitozán 1%-os oldatából lett képezve üveg hordozóra, illetve az SKP1.5 jelű bevonat esetében pórusos szilika vékonyrétegre. (U_0 - vékonyréteg képzésének sebessége, c pedig a használt kitozán oldat koncentrációja tömegszázalékban. Az egyes index a felső rétegeket (nátrium-karboximetil-cellulóz, illetve kevert PVP-kitozán), míg a kettes index az alsó, üveglapra képzett rétegeket (kitozán illetve pórusos szilika) jelöli.

4.2. Pórusos szilika inkubálása Rodamin 6G-vel

A pórusos szilika rétegeket különböző sebességgel Rodamin 6G színezék 10^{-3} M-os és 10^{-4} M-os vizes oldatába mártottam. A rétegek pirosas színt vettek fel (4.4. ábra) és ezt megtartották desztillált vízzel való mosás, illetve ezt követően a réteg száradása során is. Üveglapok Rodamin 6G oldatba mártása során ez nem történik meg, azokat nem lehet megszínezni. Ez igazolja azt, hogy a pórusos szilika rétegek nyílt pórusrendszerrel (is) rendelkeznek. Az inkubált pórusos szilika vékonyrétegek szemmel láthatóan egyenletesen vették fel a színezéket, minden réteg alja azonban egy kicsit intenzívebben piros volt. Ezt az magyarázza, hogy a rétegeképzés során, mikor az oldószer lefelé folyik, a réteg alján mindig egy kicsit vastagabb réteg alakul ki. A rétegek spektrumát felvéve - az egyes rétegek esetében eltérő intenzitású - 528 nm-es hullámhossznál (vagy annak közelében) megjelenő maximumokat láthatunk (4.4. ábra).



4.4. ábra. Rodamin 6G színezékekkel inkubált pórusos szilika vékonyrétegek, valamint párhuzamos rétegek abszorbanca spektrumai a színezékre jellemző 528 nm-nél megjelenő maximummal.

Vizsgáltam, hogy mi befolyásolja a pórusos szilika rétegek inkubálásának sikerességét, amit a réteg abszorbanca maximumának értékével jellemeztem. Ehhez 10^{-3}M -os Rodamin 6G oldatokba mártottam a rétegeket különböző sebességgel, különböző ideig. (Majd a rétegeket minden esetben a bemártáshoz képest kb. tízszeres sebességgel húztam ki.). Az abszorbanca maximumok átlagát és szórását a 4.7. táblázat tartalmazza. A táblázatban látható állásidő azt az időintervallumot jelöli, ami alatt a réteg nem mozgott, csak az oldatban állt. A rétegeket kb. 2,5-3 cm magasságig inkubáltam a színezőanyaggal, így a nulla állásidővel, de 1 mm/perccel mártott réteg összességében több ideig érintkezett az színezék oldattal, mint a 10 cm/perccel mártott réteg, mely öt percre állt az oldatban.

A rétegek abszorbanciája a 0,5-ös és 0,7-es értékek között változott, elég jelentékeny 0,05 és 0,1 közé eső szórással, ami a 4.4. ábrán is megfigyelhető volt. Ezt természetesen nem csak az inkubálás okozhatja, hanem akár a pórusos szilika rétegek porozitásának eltérése is (ezt támasztja alá az is, hogy ahol sok párhuzamos minta volt, ott is igen nagy szórást figyelhetünk meg). A mártás sebességének szerepe csak igen nagy értéknél, 10 cm/percnél látszik számottevően csökkenteni a réteg színezőanyag tartalmát. Ennek megfelelően kb. 10 mm/perccel érdemes az inkubálást végezni, ahol gyorsabb a folyamat, és nagyobb abszorbanca maximumot érhetünk el. Ezek az eredmények alátámasztják azt a feltevést, mely szerint kapilláris erők érvényesülnek és nagy mártási sebességnél a pórusokban ragadt levegő miatt, kevésbé hatékony az inkubálás. Így kijelenthetjük, hogy a kapilláris felszívódás mechanizmusának fontos szerepe van a pórusos szilika rétegek inkubálásánál.

U_0 (mm/perc)	Állásidő (perc)	Abszorbancia maximumok átlaga	Szórás	Minta elemszáma
1	0	0,584	-	1
1	5	0,650	0,085	3
2	0	0,550	-	1
5	0	0,657	0,120	19
5	5	0,559	0,035	3
10	5	0,687	0,097	14
100	5	0,413	0,045	8

4.7. táblázat. Különböző sebességekkel (U_0) 10^{-3} M-os Rodamin 6G vizes oldatba mártott pórusos szilika rétegek száradás után felvett abszorbancia (A.) maximumainak átlagértékei és ezek szórása.

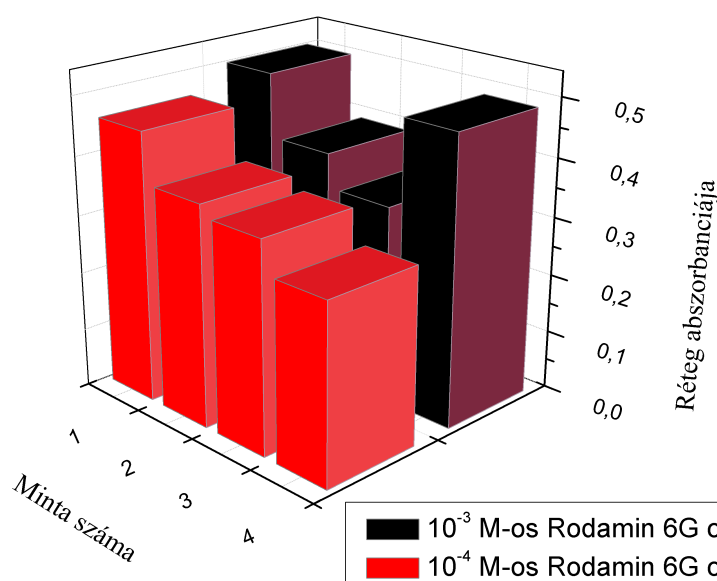
A Rodamin 6G oldat koncentrációjának és az inkubálás idejének további vizsgálata céljából 10^{-3} és 10^{-4} M-os színezék oldatba mártottam négy-négy pórusos szilika réteget különböző időkre. Majd a felület mosása és szárítása után felvettem azok abszorbancia spektrumát. Az abszorbancia maximumokat és időbeli változásukat a 4.8. táblázat tartalmazza és a 4.5. ábra szemlélteti. Mindkét oldatbeli koncentrációértéknél a rétegek abszorbancia maximumainak csökkenése figyelhető meg, az inkubálási idő növelésével. Azonban a rétegek 17 óra (1020 perc) elteltével a kisebb koncentrációjú oldat esetében kisebb, míg a nagyobb koncentrációjú oldatnál nagyobb abszorbancia értéket vettek fel, ami megfelel a diffúzióval való koncentráció kiegyenlítődésnek. A színezék inkubálás mechanizmusának pontos megismerése további vizsgálatokat igényel.

Minta száma	1	2	3	4
Inkubálás ideje (perc)	10	20	60	1020
10^{-3} M-os oldat:	0,501	0,394	0,337	0,488
Maximum helye (nm):	530	530	529	529
10^{-4} M-os oldat:	0,459	0,375	0,356	0,302
Maximum helye (nm):	529	529	528	526

4.8. táblázat. Különböző koncentrációjú Rodamin 6G oldatokban, eltérő ideig inkubált, majd szárított pórusos szilika rétegek abszorbancia maximumai és azok helye.

4.3. Mechanikai vizsgálatok

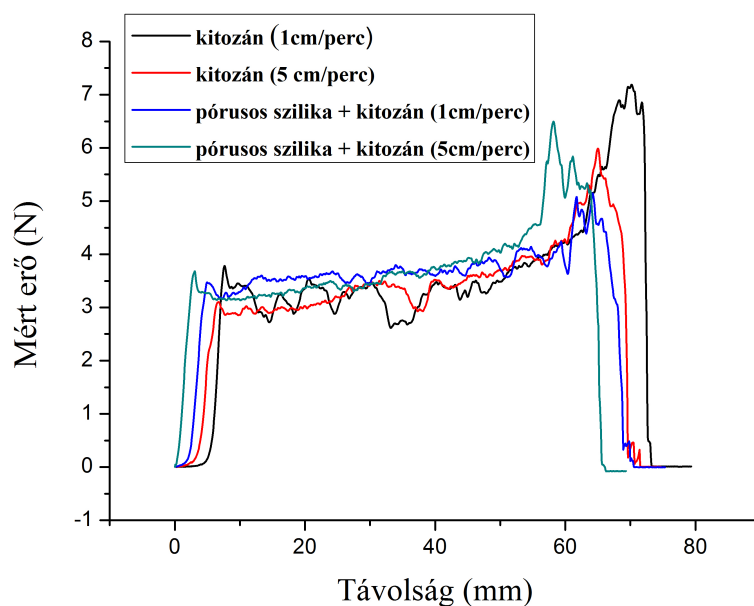
A rétegek mechanikai stabilitását a 3.2.3. pontban leírtak alapján végeztem. Ezzel a módszerrel maximum olyan erőt lehet kifejteni a mintán, melynél a ragasztóanyag még éppen nem szakad le a mintáról, vagy az azt hordozó szalagról. Így a mérést befolyásolja, hogy milyen erős kötés tud létrejönni a ragasztó anyag és a minta felülete



4.5. ábra. 10^{-3} és 10^{-4} M-os Rodamin 6G oldatba mártott pórusos szilika rétegek abszorbanca maximumainak az inkubálás idejétől és az oldat koncentrációjától való függése a 4.8. táblázat alapján: az 1-es minták 10 percig, a 2-esek 20 percig, a 3-asok 60 percig, míg a 4-es számú minták 1020 percig voltak inkubálva.

között, ami a sima felületű szol-gél minták esetében általában nem túl nagy érték. Az üveghordozóra és pórusos szilika vékonyrétegre létrehozott, különböző vastagságú kitozán filmeket vizsgálva a 4.6. ábrán látható görbéket kaptam. Látható, hogy mindegyik görbe egy meredek szakasszal indul, ami alatt megfeszült a ragasztószalag, majd egy közelítőleg egyenes szakaszt láthatunk, ami alatt folyamatosan vált le a ragasztószalag a minta felületéről. Ehhez a szakaszhoz tartozó erő értékek, a ragasztószalag szélességével normálva, jellemzik a minta mechanikai stabilitását. Végül a minta és a ragasztószalag teljes elválását az erő értékének hirtelen esése jelzi.

Szemmel jól megfigyelhető változást nem tapasztaltam a mintákon a vizsgálat során. A görbékéből látszik, hogy a szakítás során mért erő-értékek mindegyik esetben kb. 3,5 N körül ingadoznak, amit a szalag 19 mm-es szélességével osztva a 0,184 N/mm jellemző értékhez jutunk. A nagyobb kitéréseket a ragasztószalag nem teljesen egyenletes rétegre való felvitele okozhatta. A minták transzmittancia spektrumát a mérés előtt és után is felvettem és nem tapasztaltam változást. Ebből következik, hogy a polimer rétegeket nem sikerült eltávolítani, hanem a ragasztóréteg vált el a kitozántól. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a kitozán rétegek az adott ragasztószalaggal 0,184 N/mm-ig sérülés nélkül terhelhetők, ami pl. bizonyos Langmuir-Blodgett filmekhez képest [45] nagyobb mechanikai stabilitást jelent. Érdekes azt is megfigyelni, hogy a polimer réteg nagyobb erővel tapadt a pórusos szilikához, illetve az üveg hordozóhoz, mint a ragasztószalaghoz.



4.6. ábra. Különböző vastagságú kitozán rétegek mechanikai vizsgálata során felvett görbék. Az elmozdulás leírja a mérőfejek távolságát (nullának tekintve a mérőfejek elmozdulás előtti távolságát).

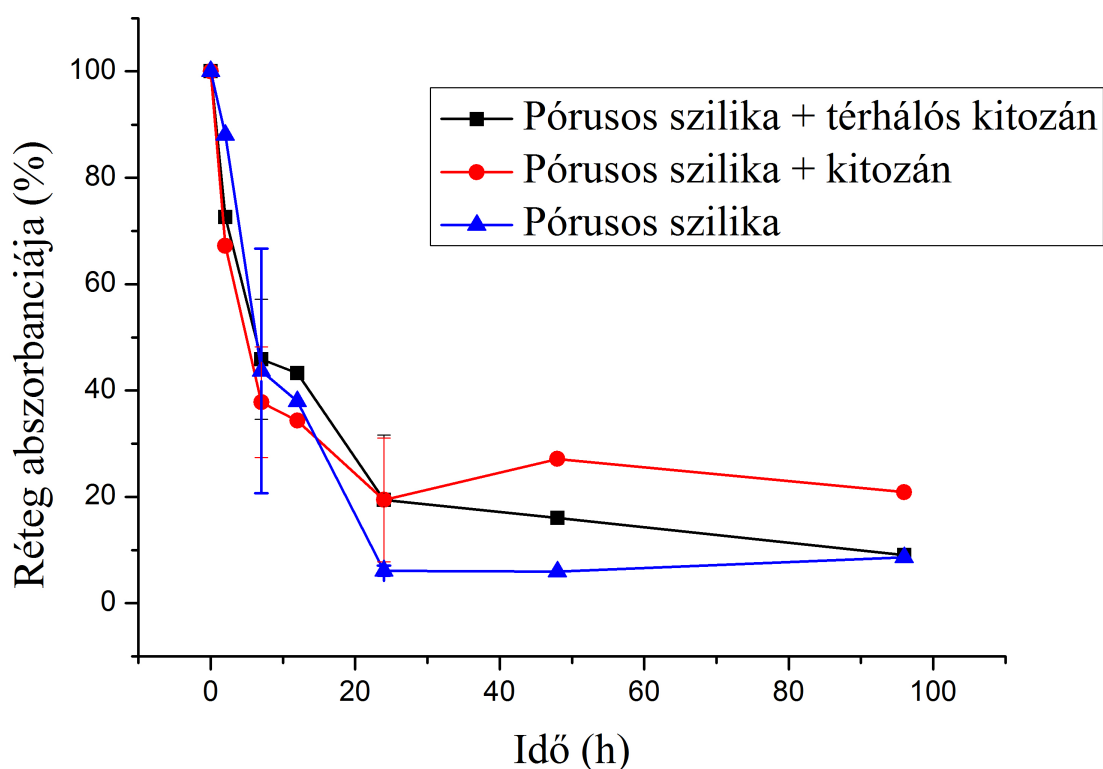
4.4. Hatóanyag kiáramlás vizsgálata

A Rodamin 6G modellhatóanyag kiáramlásának vizsgálata során - mivel nem alkalmaztam kevertetést - jól megfigyelhető volt, ahogyan a vizsgált rétegekből a puffer oldatba áramlik a színezék, a rétegek környezetében piros színű lett az oldat, aminek az intenzitása az idő teltével egyre nőtt. A kioldás és a rétegek szárítása után, már szabad szemmel látható volt, hogy a több napig puffer oldatba merített rétegek színe szinte teljes mértékben eltűnt, míg azok a rétegek, melyekből csak pár óráig oldódott ki a modellhatóanyag, intenzív piros színűek maradtak. Azoknak a rétegeknek a felületén, melyekből sok ideig oldódott ki a színezék szárítás után kisebb fehér foltok voltak láthatók. Erre az adhat magyarázatot, hogy a puffer oldat komponensei bediffundálhattak a pórusokba, illetve kiválhattak a réteg felületére.

4.4.1. Kiáramlás kinetikája, kitozán bevonat hatása

A kioldás kinetikájának vizsgálatához hat párhuzamos mintát készítettem pórusos szilikából. Ezeket Rodamin 6G színezékekkel inkubáltam és kitozánnal, illetve térhálós kitozánnal vontam be. A modellhatóanyagot tartalmazó rétegek kitozánnal való bevonása során egy kis hányada a kitozán oldatba áramlott a színezéknek, ami megfigyelhető volt az oldat színének változásán. A kitozán réteg térhálósítása során, ami 10 percig tartott, nem áramlott ki szabad szemmel megfigyelhető mennyiségű Rodamin

6G a rétegekből. Nem csak a kitozánnal való bevonás során távozott Rodamin 6G mennyiség miatt, hanem a pórusos szilika rétegek nem tökéletesen egyező porozitása miatt is, a rétegek kiindulási abszorbanciamaximum értékei nem voltak azonosak. A színezékekkel inkubált és adott esetben polimer réteggel bevont vékonyrétegek spektrumát a kioldás előtt, majd utána is felvettem, melyből egy közelítő értéket kaptam arra, hogy a modellhatóanyag hány százaléka áramlott ki a rendszerből. Ebben a legnagyobb bizonytalanságot és hibát a színezék eloszlásának egyenetlensége okozhatja a kioldás utáni rétegekben. A puffer oldatban való kioldás idejének függvényében látható a rétegek százalékos Rodamin 6G tartalma a 4.7. ábrán, a rétegek kiindulási abszorbanciamaximumát 100%-nak tekintve.



4.7. ábra. Rodamin 6G modellhatóanyaggal inkubált pórusos szilika, valamint kitozánnal és térhálós kitozánnal bevont pórusos szilika vékonyrétegek százalékos abszorbanciaértéke a kioldás idejének függvényében, a kiindulási abszorbanciamaximumot 100%-nak tekintve. A diagramon az azonos színű pontok a párhuzamos rétegeknek felelnek meg. Közeg pH-ja: 7,3. (A diagramon megjelenő adatok pontos értékei megtalálhatók a Függelékben: 6.2. pont.)

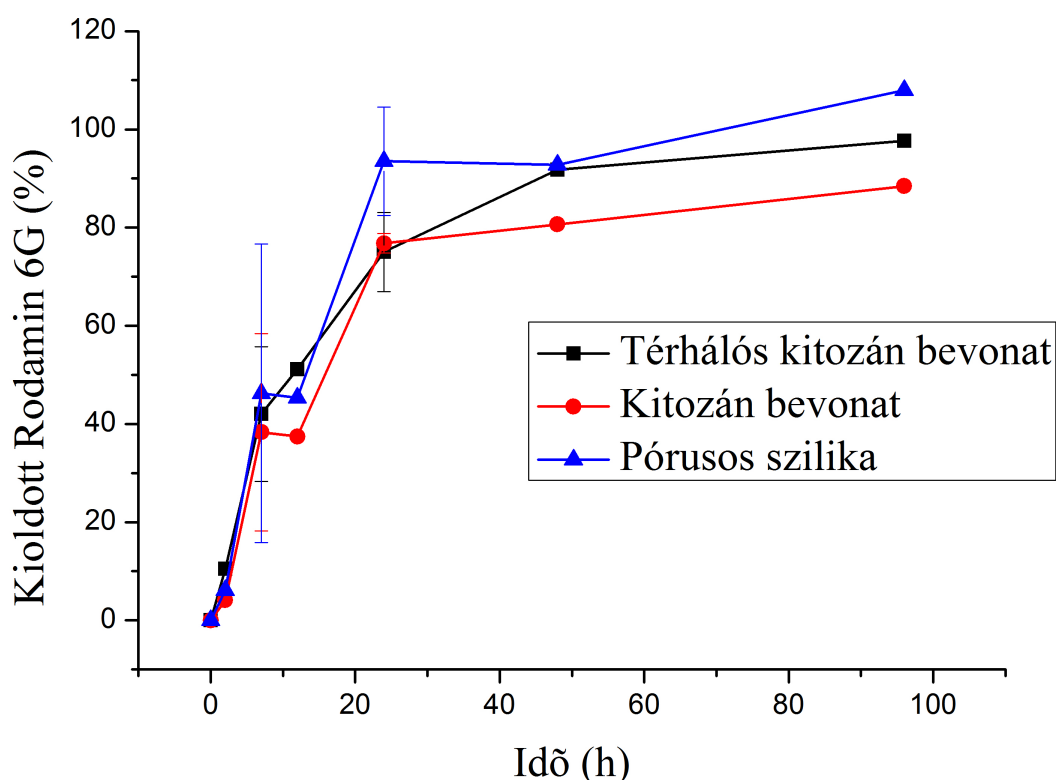
Abból a célból, hogy meghatározzam, hogy mekkora anyagmennyiség távozott a rétegekből, kalibrációs egyenest készítettem (l. Függelék: 6.1. pont) ismert koncentrációjú Rodamin 6G oldatok segítségével. Mivel minden esetben pontosan 20 cm^3 puffer oldatban végeztem a kioldást, a kalibrációval kapott kon-

centrációértékekből számolni tudtam a kiáramlott anyagmennyiséget. Annak meghatározásához, hogy a rétegek milyen anyagmennyiségű modellhatóanyagot tartalmaztak, azzal a feltételezéssel éltem, hogy a rétegek abszorbanciájának csökkenését csak a kiáramlott színezék okozza. A kiáramlott mennyiségek és mért abszorbancia csökkenések ismeretében kalibrációt készítettem (l. Függelék: 6.1. pont), melyből számítani tudtam, hogy a mért abszorbanciaérték az egyes rétegeknél mekkora anyagmennyiségű Rodamin 6G-nek felel meg. Ehhez szükséges volt ismerni a rétegek felületének nagyságát, és a kiáramlott mennyiségeket a kalibráció során felületegységre vonatkoztatni, mivel nem pontosan azonos nagyságú felületen voltak a rétegek színezékkel inkubálva. Ezen túlmenően az anyagmennyiségek számolásánál az abszorbanciamaximumok értékéből kivontam a modellhatóanyagot nem tartalmazó rétegen mért abszorbancia értéket, mivel az hibát okozna, ha ezt is a Rodamin 6G elnyeléseként számolnánk. A különböző bevonatokkal rendelkező rétegek (pórusos szilika, kitozánnal bevont pórusos szilika és térhálós kitozánnal bevont pórusos szilika rétegek) esetében külön kalibrációs egyenest vettem fel. A fent leírt módon számolt kiáramlott, és a rétegben kiinduláskor jelenlévő színezék anyagmennyiségének ismeretében, számítottam a százalékos kioldódást az egyes rétegek esetében, melynek időfüggése 4.8. ábrán látható.

A kioldás ismételhetőségének vizsgálatához a 7 órás és a 24 órás kioldást kétszer megismételtem és a három mérés eredményéből átlagot és szórást számoltam. A két újabb kioldás esetében egy újabb kalibrációs egyenest használtam (l. Függelék: 6.1. pont), amit az újabb rétegek, kioldás során mért abszorbancia csökkenéséből és a Rodamin 6G tartalmú puffer oldatok abszorbanciájának ismeretében, a korábban ismertetett módon kaptam. A 4.7. és 4.8. ábrán a három mérés átlagai láthatók és a szórás nagysága is fel van tüntetve. Csak ennek ismeretében szabad értékelni az eredményeket.

Mindkét ábrán látszik, hogy az idő függvényében egyre nő a kiáramlott anyagmennyiség, viszont még a bevonat nélküli pórusos szilika rétegek esetében is 24 óra volt szükséges az inkubált modellhatóanyag teljes mennyiségének kiáramlásához. A hatóanyag-leadásnak a vizes közegben deszorpcióval és diffúzióval kell lejátszódnia. Ha ennek a folyamatnak az idejét (kb. 24 óra) összevetjük az inkubálás idejével (kb. 5 perc), jelentős eltérést figyelhetünk meg. Ez az eredmény megerősíti az inkubálás mechanizmusára tett feltevést, mely szerint a kapilláris felszívódás dominál, melynek kis pórusméreteknél igen nagy a hajtóereje (mivel a kapilláris nyomás fordítottan arányos a pórusátmérő nagyságával.) A modellhatóanyag felvételének és leadásának eltérő mechanizmusa sok további lehetőséget rejt magában!

A kitozánnal bevont rétegek esetében 24 óra alatt kb. 20%-al kevesebb modellhatóanyag áramlott ki, mint a pórusos szilika vékonyrétegeknél. A szórás mértéke igen nagy, azonban ennek ismeretében is kijelenthetjük, hogy a kitozán réteg kifejt



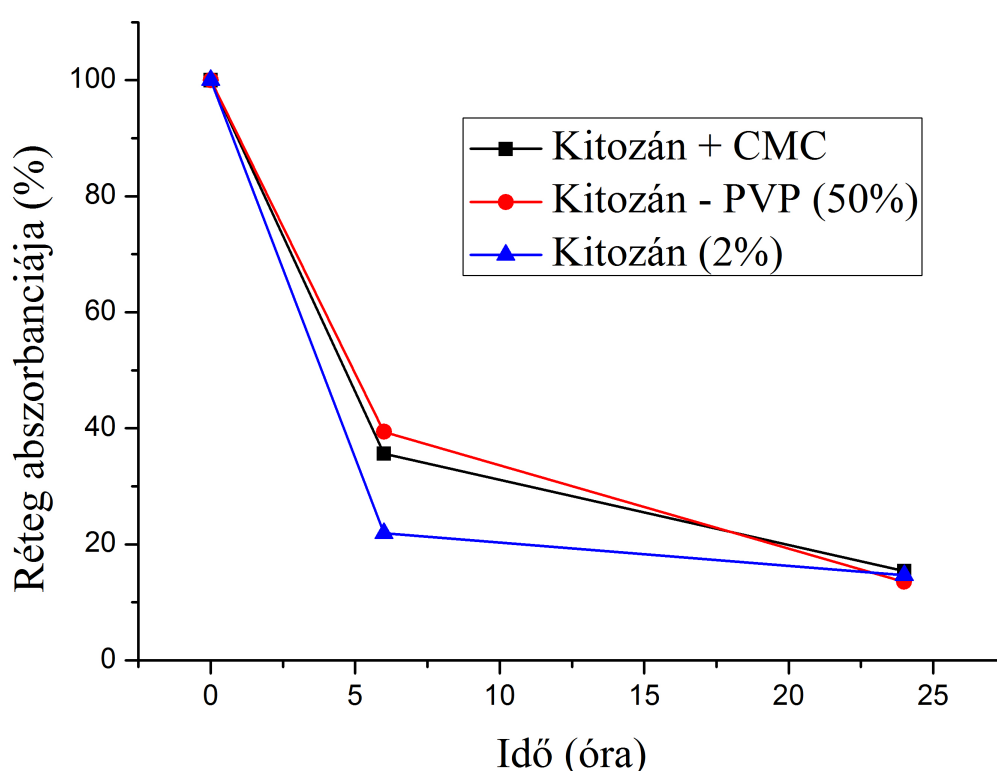
4.8. ábra. Rodamin 6G modellhatóanyag, pórusos szilika, valamint kitozánnal és térhálós kitozánnal bevont pórusos szilika vékonyrétegekből való százalékos kiáramlásának időfüggése. Az ábra minden egyes pontja (legalább) egy réteghez tartozik. A százalékos kiáramlást a puffer oldat végső abszorbanciájának és a réteg kezdeti abszorbanciájának ismeretében kalibrációs egyenesek segítségével számoltam. Közeg pH-ja: 7,3. (A diagramon megjelenő adatok pontos értékei megtalálhatók a Függelékben: 6.2. pont.)

bizonyos mértékű visszatartó hatást a modellhatóanyag kiáramlására. A térhálós kitozán réteg esetében ezt nem figyelhetjük meg, tehát a térhálósításból (esetlegesen a réteg összehúzódásából, töredezettségéből) fakadóan csökken a kitozán réteg hatása.

A két diagramról gyakorlatilag ugyanazt olvashatjuk le, azzal a különbséggel, hogy a kalibrációk és korrekciók segítségével kapott diagram esetében a kis értékeknél domináló hibákat (pl. az inkubált felületek eltérő nagysága) sikerült kiküszöbölni. Ez többek között abban figyelhető meg, hogy a pórusos szilika vékonyrétegekhez tartozó pontok minden esetben a kitozánnal bevont rétegekhez tartozó pontok felett találhatók.

4.4.2. Kitozán réteg módosításának hatása

A polimerekkel módosított kitozán bevonatot tartalmazó pórusos szilika vékonyrétegekből való hatóanyag kiáramlás vizsgálatához, a korábbiaknak megfelelő módon jártam el, a kioldást 6, illetve 24 óráig folytattam. A mérés eredményei a 4.9. ábrán láthatók. A 2%-os kitozán oldatból képzett réteg hatásához képest a kitozánt és CMC-t, valamint a kevert, kitozánt és PVP-t tartalmazó rétegek nagyobb visszatartó hatást mutattak az ábra alapján. A korábbi szórások ismeretében azonban ennek megerősítéséhez további kísérletek szükségesek.

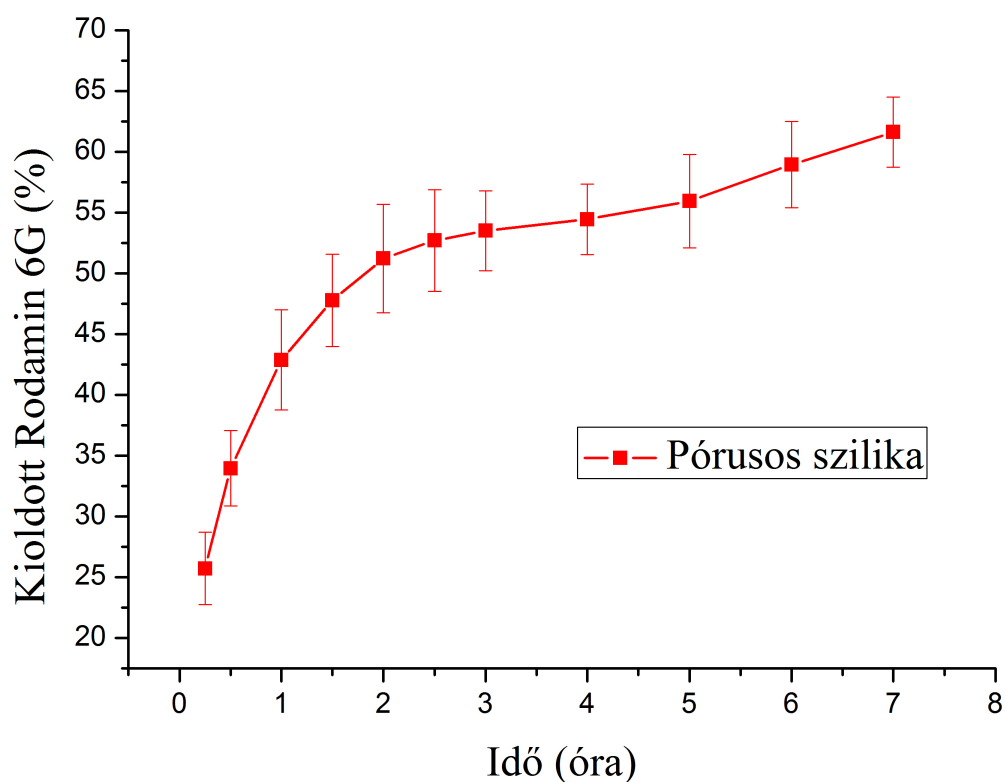


4.9. ábra. Különböző, polimerekkel módosított kitozánnal bevont pórusos szilika rétegekből való hatóanyag kiáramlás időfüggése. 100%-nak a kiindulási rétegek abszorbanciamaximumait tekintettem. Közeg pH-ja: 7,3. (Kitozán-CMC: kettősréteg, Kitozán-PVP: 50% kitozánt és 50% PVP-t tartalmazó kevert réteg. A diagramon megjelenő adatok pontos értékei megtalálhatók a Függelékben: 6.2. pont.)

4.4.3. Kiáramlás vizsgálata pórusos szilika vékonyrétegekből

Annak érdekében, hogy az igen nagy mértékű szórást csökkentsem, a mérési módszerem változtattam: a kiáramlás kinetikai görbáját egy mintából való kioldódás vizsgálatával vettem fel. Ehhez fél, illetve egy óránként mértem a minta kioldáshoz használt pufferoldatának abszorbanciáját. A 47 óra kioldás alatt kiáramlott abszor-

bancia értékeket 100%-nak tekintettem és ehhez viszonyítva számoltam a százalékos hatóanyag kiáramlást. A négy pórusos szilika vékonyréteg vizsgálata során kapott eredmények a 4.10. ábrán láthatók. Jól megfigyelhető, hogy a korábban tapasztalt 10-20%-os szórásérték 3-4%-ra csökkent, ami igen jelentős változás, tehát érdemes a továbbiakban ezt módszert alkalmazni a kioldás vizsgálatához.



4.10. ábra. Rodamin 6G modellhatóanyaggal inkubált pórusos szilika vékonyrétegből való hatóanyag kiáramlás időfüggése a szórás feltüntetésével. Az összes ponthoz ugyanazon négy minta tartozik. Közeg pH-ja: 7,3. (A diagramon megjelenő adatok pontos értékei megtalálhatók a Függelékben: 6.2. pont.)

5. fejezet

Összefoglalás

A gyógyszer hatóanyag leadáson belül igen intenzíven kutatott terület a szabályozott hatóanyag-leadásra alkalmas rendszerek vizsgálata, fejlesztése. Az ilyen rendszerekkel csökkenteni lehet különböző betegségek esetében a kezelések számát, valamint a mellékhatásokat és növelni lehet a gyógyítás hatékonyságát. Munkám során pórusos szilika vékonyréteg alapú, hatóanyag-leadásra alkalmas rendszert fejlesztettem és vizsgáltam. Ez alkalmas lehet implantátumok felületén kialakított pórusos vékonyrétegek modelljeként, valamint hatóanyag leadására alkalmas pórusos szilika nanorészecskék egyszerűbb modellrendszereként.

Munkám során a szol-gél technikák egyikével, a dip-coating módszerrel képeztem vékonyrétegeket és UV-Vis spektroszkópia, valamint egy optikai modell segítségével meghatároztam a képzett rétegek vastagságát és törésmutatóját. Az azonos összetételű prekursor szorból képzett pórusos szilika vékonyrétegek vastagsága igen jó egyezést mutatott.

A hatóanyag kiáramlás befolyásolására a kitozán biopolimert választottam sok előnyös tulajdonsága (pH-érzékeny, biokompatibilis...) miatt. Egyszerű módon tudtam vékonyréteget képezni a polimer 1%-os oldatából, amit szintén vizsgálni tudtam a felvett transzmittancia spektrumok segítségével. Sikertült különböző sebességgel való rétegeképzés, illetve különböző töménységű kitozán oldatok alkalmazásával, szabályozott vastagságú rétegeket előállítani 100 nm-től egészen 1000-1500 nm-ig. Kisebb viszkozitású oldatok esetében igen jó egyezést találtam az elméleti - Landau-Levich egyenlet alapján, a réteghúzás sebességével számolt - rétegvastagságok és a mért vastagságok között. A pozitív töltéssel rendelkező kitozán réteget módosítottam anionos nátrium-tripolifoszfáttal, valamint szintén anionos nátrium-karboximetil-cellulóz és semleges polivinil-pirrolidonnal polimerrel.

Gyógyszer hatóanyag helyett Rodamin 6G színezéket használtam modell-hatóanyagként, aminek igen kis koncentrációjú (akár 10^{-6} M-os) oldatát is jól tudtam vizsgálni UV-Vis spektroszkópiával. Sikeresen inkubáltam a pórusos szilika vékonyrétegeket a színezék vizes oldatának segítségével és vizsgálatokat végeztem arra

nézve, hogy milyen hatással van az inkubálás ideje, valamint a réteg mártásának sebessége a folyamat sikerességére. 10 mm/perc-nek határoztam meg az inkubálás során használt, optimális mártási sebességet.

Az alkalmazott mechanikai vizsgálatok adta lehetőségek mellett a mintákat stabilnak tapasztaltam.

Végül kísérleteket végeztem a modellhatóanyag kiáramlásának vizsgálatával kapcsolatban. Azt tapasztaltam, hogy a pórusos szilika vékonyrétegből több - akár 24 - óráig folyamatosan áramlik ki a modellhatóanyag. A kiáramlás sebességének módosítására lehetőséget adnak a vizsgált kitozán és módosított kitozán vékonyrétegek.

Az inkubálás és a kiáramlás vizsgálatainak eredményei alapján megállapítottam, hogy a hatóanyag felvételének mechanizmusában elsődlegesen a kapilláris felszívódás játszik szerepet, ami sok további lehetőséget nyújt a modellrendszer elnyújtott hatóanyag-leadásban való felhasználására.

Összességében megállapítható, hogy a fejlesztett modellrendszer jól alkalmazható - a modell körülményei között - hatóanyag felvételére és leadására. A kiáramlás folyamatának vizsgálatára az a módszer a legalkalmasabb, amikor egy mintából való kiáramlást vizsgáljuk különböző időközönként, mivel így igen kis szórással lehet folytatni a vizsgálatokat és a kis effektusok is jól megfigyelhetővé válhatnak. Ennek megfelelően a jövőbeli vizsgálatokat ezzel a módszerrel célszerű végezni és érdemes kutatni, hogy milyen módszerrel lehet még inkább gátolni a modellhatóanyag kioldódását, hogy így még elnyújtottabb hatóanyag-leadást érjünk el.

6. fejezet

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Hórvölgyi Zoltánnak, aki lehetővé tette munkámat és minden területen messzemenőig támogatott, valamint konzulensemnek Kabai-Faix Mártának, aki minden felmerülő kérdésemre meghallgatta és figyelemmel kísérte, segítette kutatásomat. Ezentúl köszönetet mondok a Kolloidkémia Csoport minden egyes tagjának, különösképpen Volentiru Emőkének. Köszönet illeti Dr. Hild Erzsébetet az optikai mérések értékelésében nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom továbbá Országos Tudományos Kutatási Alapnak (OTKA CK 78629), a Nemzeti Fejlesztési Ügynökségnek (Társadalmi Megújulás Operatív Program, TÁMOP- 4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002) valamint a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatalnak (NKTH-A*STAR Kétoldalú Tét Pályázat, BIOSPONA) az anyagi támogatásért.

Irodalomjegyzék

- [1] T. M. Aminabhavi, R. V. Kulkarni, A. R. Kulkarni, *Polymeric membranes*, Polymer News, Vol. 29, 6, (2004) 214–218.
- [2] C.L. Stevenson, et al., *Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology*, Advanced Drug Delivery Reviews (2012).
- [3] A.K. Bajpai , K. S. Sandeep, S. Bhanu, S. Kankane, *Responsive polymers in controlled drug delivery*, Progress in Polymer Science 33 (2008) 1088–1118.
- [4] D. J. Brayden, *Controlled release technologies for drug delivery*, Drug Discovery Today, Vol. 8, 21, (2003) 976-978.
- [5] I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto, C.-W. Wu, V. S.-Y. Lin, *Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers*, Advanced Drug Delivery Reviews, (2008) 1278-1288.
- [6] T. Chandy, CP. Sharma , *Prostaglandin E1-immobilized poly(vinyl alcohol)-blended chitosan membranes: blood compatibility and permeability properties*, Journal of Applied Polymer Science 44, (1992) 2145–56.
- [7] J. H. Kim, J. Y. Kim, Y. M. Lee, K. Y. Kim., *Controlled release of riboflavin and insulin through crosslinked poly(vinyl alcohol)/chitosan blend membrane*, Journal of Applied Polymer Science, 14 (1992) 1823–8.
- [8] C. Elvira, J.F. Mano, J. S. Roman, R. L. Reis. *Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems*, Biomaterials, 23 (2002) 1955–66.
- [9] P.M. Torre, Y. Enobakhare, G. Torrado, S. Torrado, *Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly(acrylic acid). Study of polymer/polymer and polymer/drug interaction within the network structure*, Biomaterials, 24 (2003) 1306–499.
- [10] K. A. Anal, *Stimuli-induced pulsatile or triggered release delivery systems for bioactive compounds*, Recent Patents on Endocrine Metabolic & Immune Drug Discovery, 1 (2007) 83–90.

- [11] S. Prakash, M. Malhotra, W. Shao, C. Tomaro-Duchesneau, S. Abbasi, *Polymeric nanohybrids and functionalized carbon nanotubes as drug delivery carriers for cancer therapy*, Advanced Drug Delivery Reviews, 63 (2011) 1340-1351.
- [12] E. I. Morosanova, *Silica and silica–titania sol–gel materials: Synthesis and analytic application*, Talanta (2012)
- [13] X. Chen, S. Dong, *Sol-gel-derived titanium oxide/copolymer composite based glucose biosensor*, Biosensors and Bioelectronics 18 (2003) 999-1004.
- [14] A. R. Phani, M. Passacantando, S. Santucci, *Synthesis and characterization of zinc aluminum oxide thin films by sol–gel technique*, Materials Chemistry and Physics 68 (2001) 66–71.
- [15] C. A. Lundgren, R. W. Murray, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 227 (1987) 287–294.
- [16] M. Pakizeh, M. R. Omidkhah, A. Zarringhalam, *Synthesis and characterization of new silica membranes using template–sol–gel technology*, International Journal of Hydrogen Energy, 32 (2007) 1825-1836.
- [17] K. Matsuzaki, D. Arai, N. Taneda, T. Mukaiyama, M. Ikemura, *Continuous silica glass fiber produced by sol-gel process*, Journal of Non-Crystalline Solids, 112 (1989) 437-441.
- [18] X. Wang, J. Shen, *Sol-gel derived durable antireflective coating for solar glass*, Journal of Sol-Gel Science and Technology, 53 (2010) 322-327.
- [19] L. D. Landau and B. G. Levich, *Acta Physico-Chimica Sinica*, U.R.S.S. 17 (1942) 42-54
- [20] <http://www.ytca.com/dip-coating>
- [21] K. An, T. Hyeon, *Synthesis and biomedical applications of hollow nanostructures*, Nano Today 4 (2009) 359-373.
- [22] I-J. Fang, B. G. Trewyn, *Chapter three – Application of Mesoporous Silica Nanoparticles in Intracellular Delivery of Molecules and Proteins*, 508 (2012) 41–59.
- [23] M. Cegnar, A. Premzl, V. Zavasnik-Bergant, J. Kristl, J. Kos, *Poly(lactide-coglycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells*, Experimental Cell Research, 301 (2004) 223–231.
- [24] S. Huh, H.-T. Chen, J. W. Wiench, M. Pruski, V. S. Y. Lin, *Cooperative catalysis by general acid and base bifunctionalized mesoporous silica nanospheres*, Angewandte Chemie, Int. Ed. 44 (2005) 1826–1830.

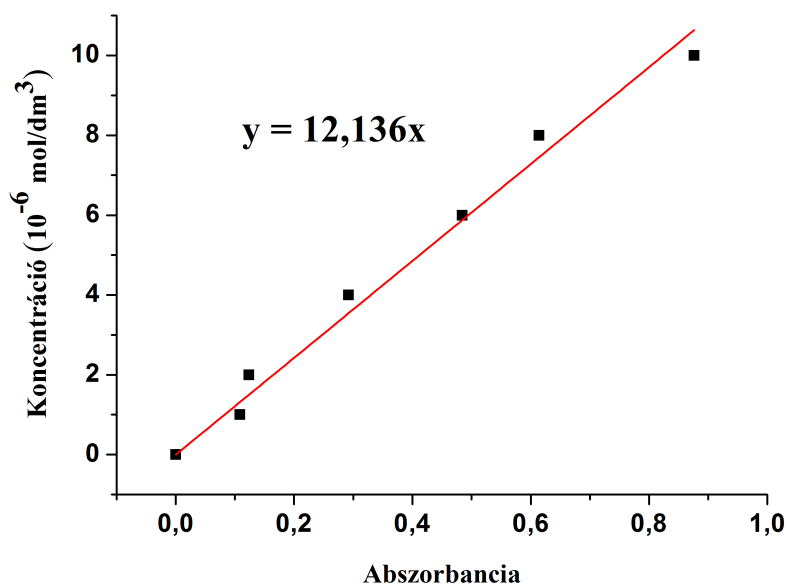
- [25] J. Lu, M. Liong, J. I. Zink, F. Tammanoi, *Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs*, Small Ruminant Research 3 (2007) 1341–1346.
- [26] V. P. Torchilin, *Drug targeting*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 11 (2000) 81–91.
- [27] J. Lu et al, *In vivo tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: enhanced efficacy by folate modification*, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 8 (2012) 212–220.
- [28] P. Kortesus, M. Ahola, S. Karlsson, I. Kangasniemi, A. Yli-Urpo, J. Kiesvaara, *Silica xerogel as an implantable carrier for controlled drug delivery-evaluation of drug distribution and tissue effects after implantation*, Biomaterials, 21 (1999) 193–198.
- [29] B. Söptei, *Gyógyszerhatóanyag hordozó szilika nanorészecskék előállítása és jellemzése*, Diplomamunka (2011).
- [30] S. Pevzner, O. Regev, R. Yerushalmi-Rozen, *Thin films of mesoporous silica: preparation and characterization*, Current Opinion in Colloid & Interface Science 4, 2000, 420-427
- [31] D. Zámbo, *Mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatok előállítása és jellemzése*, Szakdolgozat, BME (2010).
- [32] Q. He, J. Shi, F. Chen, M. Zhu, L. Zhang, *An anticancer drug delivery system based on surfactant-templated mesoporous silica nanoparticles*, Biomaterials 31 (12) (2010), 1-12.
- [33] M. Kong, X. G. Chen, K. Xing, H. J. Park, *Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review*, International Journal of Food Microbiology 144 (2010) 51–63.
- [34] P. K. Dutta, J. Dutta, V. S. Tripathi, *Chitin and chitosane: Chemistry, properties and application*, Journal of Science & Industrial Research, 63 (2004) 20-31.
- [35] M. Thanou, J. C. Verhoef, H. E. Junginger, *Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives*, Advanced Drug Delivery Reviews, 52 (2001) 117–26.
- [36] J. M. Yang, H. T. Lin, *Properties of chitosan containing PP-g-AA-g-NIPAAm bigraft nonwoven fabric for wound dressing*, Journal of Membrane Science, 243 (2004) 1–7.

- [37] R. Harris, E. Lecumberri, I. Mateos-Aparicio, M. Mengíbar, A. Heras, *Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from Ilex paraguariensis*, Carbohydrate Polymers, 84 (2011) 803–806.
- [38] J. P. Quiñones, Y. C. García, H. Curiel, C. P. Covas, *Microspheres of chitosan for controlled delivery of brassinosteroids with biological activity as agrochemicals*, Carbohydrate Polymers, 80 (2010) 915–921.
- [39] M. Kong, X. G. Chen, C. S. Liu, C. G. Liu, X. H. Meng, L. J. Yu, *Antibacterial mechanism of chitosan microspheres in a solid dispersing system against E. coli.*, Colloids and Surfaces, (2008) Biointerfaces 65, 197–202.
- [40] N. Bhattarai, J. Gunn, M. Zhang, *Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery*, Advanced Drug Delivery Reviews, 62 (2009) 83–99.
- [41] K. Komlai, *Kitozán-zselatin hibrid filmek előállítása és tulajdonságai*, Szakdolgozat, BME (2010)
- [42] Á. Jáksó, *Kitozán filmek térhálósítása ionos és nemionos molekulákkal*, Szakdolgozat, BME (2012).
- [43] E. Hild, A. Deák, L. Naszályi, Ö. Sepsi, N. Ábrahám, Z. Hórvölgyi, *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 9 (2007) 920-930.
- [44] Á. Detrich, E. Hild, N. Nagy, E. Volentiru, Z. Hórvölgyi, *Combined Langmuir-Blodgett and sol-gel coatings*, Thin Solid Films 520 (2012) 2537–2544.
- [45] D. Balázs, *Komplex bevonatok előállítása Langmuir-Blodgett és szol-gél technikával*, Szakdolgozat, BME (2010).

Függelék

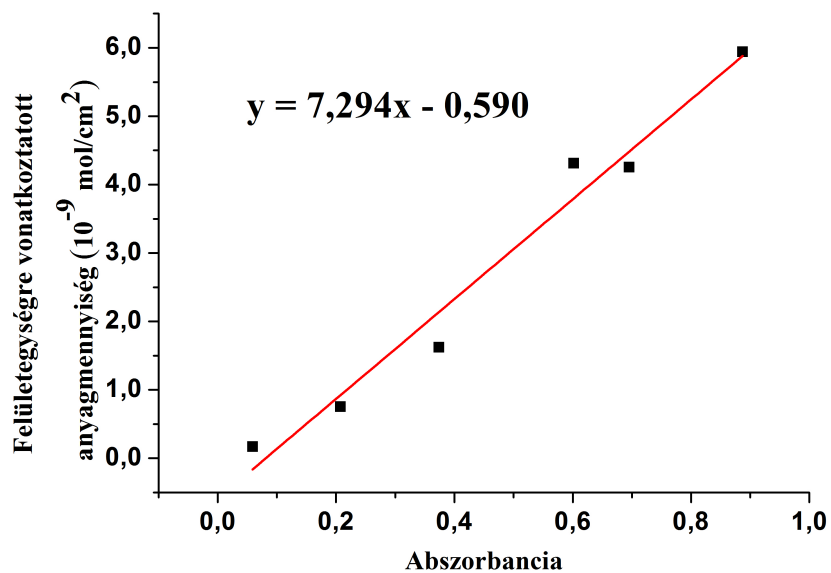
6.1. Kalibrációs egyenesek

6.1.1. Rodamin 6G oldat kalibrációs egyenese

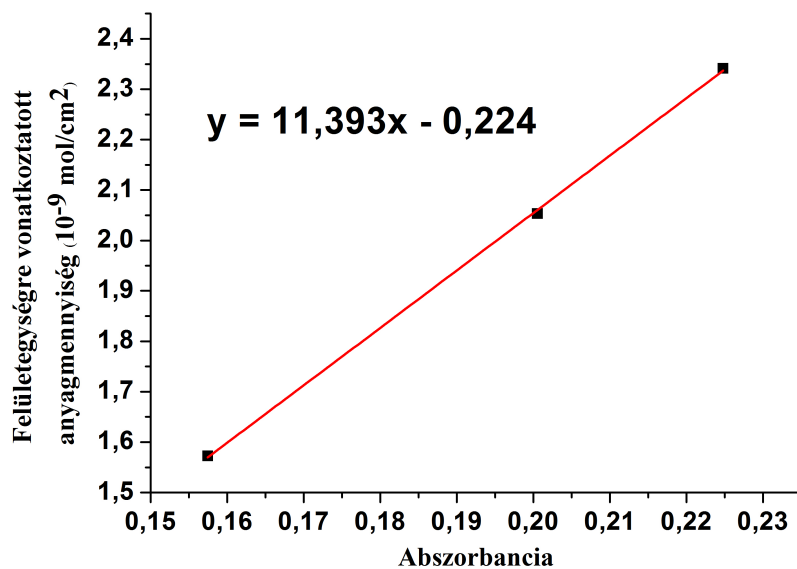


6.1. ábra. Rodamin 6G oldat kalibrációs egyenese, a kioldások során tapasztalt koncentrációtartományban.

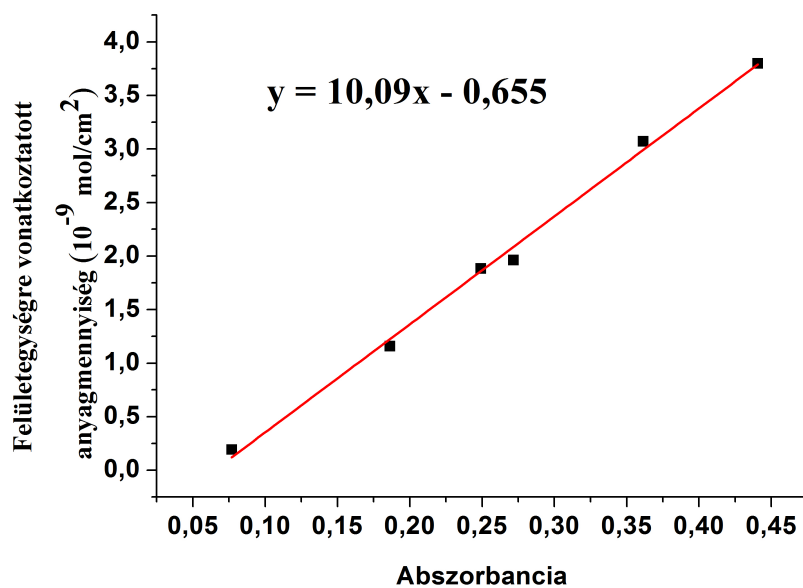
6.1.2. Rodamin 6G-vel inkubált vékonyrétegek kalibrációs egyenesei



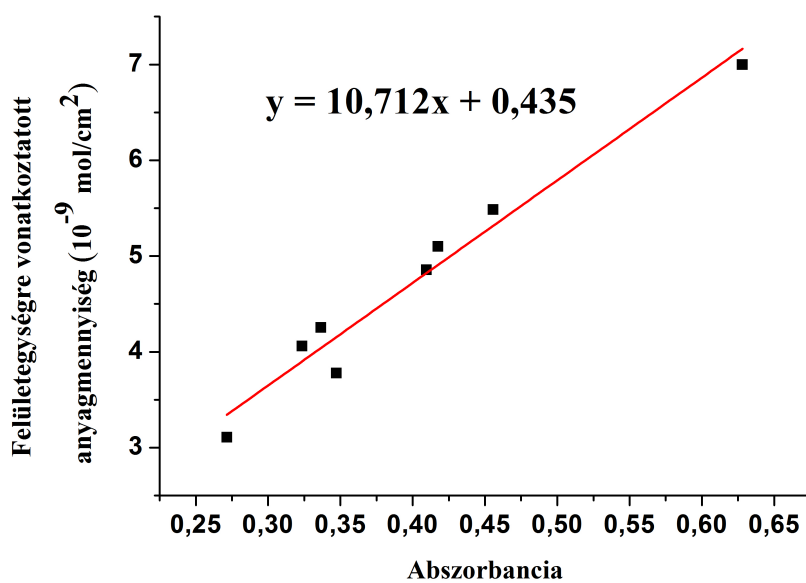
6.2. ábra. Pórusos szilika vékonyrétegek kalibrációs egyenese (1. kioldáshoz).



6.3. ábra. Kitozánnal bevont pórusos szilika vékonyrétegek kalibrációs egyenese (1. kioldáshoz).



6.4. ábra. Térhálós kitozánnal bevont pórusos szilika vékonyrétegek kalibrációs egyenese (1. kioldáshoz).



6.5. ábra. A 2. és 3. kioldások esetében (szórás vizsgálata) használt kalibrációs egyenes.

6.2. Kioldások részletes adatai

6.2.1. Rétegek abszorbanciájából kapott százalékos adatok

Idő (óra)	1. pórusos szilika (%)	2. pórusos szilika (%)	3. pórusos szilika (%)	Átlag	Szórás
0	100,0	100,0	100,0	100,0	-
2	88,1	-	-	88,1	-
7	64,5	47,5	19,0	43,7	23,0
12	38,0	-	-	38,0	-
24	6,9	6,3	5,1	6,1	0,9
48	5,9	-	-	5,9	-
96	8,6	-	-	8,6	-

6.1. táblázat. Pórusos szilika vékonyrétegekből való modellhatóanyag kiáramlás vizsgálatának adatai. Minden esetben 100%-nak a kiindulási rétegek abszorbancia-maximumát tekintettem.

Idő (óra)	1. kitozán (%)	2. kitozán (%)	3. kitozán (%)	Átlag	Szórás
0	100	100	100	100	-
2	67,2	-	-	67,2	-
7	49,5	34,1	29,7	37,8	10,4
12	34,3	-	-	34,3	-
24	31,2	8,0	19,1	19,4	11,6
48	27,1	-	-	27,1	-
96	20,9	-	-	20,9	-

6.2. táblázat. Kitozán réteggel (1 cm/perccel képzett) bevont pórusos szilika vékonyrétegekből való modellhatóanyag kiáramlás vizsgálatának adatai. Minden esetben 100%-nak a kiindulási rétegek abszorbancia-maximumát tekintettem.

Idő (óra)	1. térhálós kitozán (%)	2. térhálós kitozán (%)	3. térhálós kitozán (%)	Átlag	Szórás
0	100	100	100	100	0
2	72,6	-	-	72,6	0
7	58,7	41,4	37,5	45,9	11,3
12	43,3	-	-	43,3	0
24	32,1	7,8	18,4	19,4	12,2
48	16,1	-	-	16,1	0
96	9,1	-	-	9,1	0

6.3. táblázat. Térhálós kitozánnal bevont pórusos szilika vékonyrétegekből való modellhatóanyag kiáramlás vizsgálatának adatai. Minden esetben 100%-nak a kiindulási rétegek abszorbancia-maximumát tekintettem.

Idő (óra)	Kitozán + CMC (%)	Kitozán-PVP (50%) (%)	Kitozán (2%) (%)
0	100	100	100
6	35,6	39,4	22,0
24	15,4	13,5	14,7

6.4. táblázat. Polimer réteggel módosított kitozán bevonatú pórusos szilika vékonyrétegekből való modellhatóanyag kiáramlás vizsgálatának adatai. Minden esetben 100%-nak a kiindulási rétegek abszorbciamaximumát tekintettem.

6.2.2. Kalibrációs egyenesek segítségével kapott százalékos adatok

Idő (óra)	1. pórusos szilika (%)	2. pórusos szilika (%)	3. pórusos szilika (%)	Átlag	Szórás
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	6,1	-	-	6,1	0,0
7	21,8	36,6	80,3	46,3	30,4
12	45,3	-	-	45,3	0,0
24	96,7	81,2	102,6	93,5	11,0
48	92,8	-	-	92,8	0,0
96	108,0	-	-	108,0	0,0

6.5. táblázat. A három különböző kioldás során a **pórusos szilika** rétegek esetében, a kalibrációs egyenesek segítségével kapott százalékos hatóanyag kiáramlás értékei.

Idő (óra)	1. térhálós kitozán (%)	2. térhálós kitozán (%)	3. térhálós kitozán (%)	Átlag	Szórás
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	10,5	-	-	10,5	0,0
7	32,6	35,7	57,8	42,0	13,7
12	51,1	-	-	51,1	0,0
24	69,6	71,2	84,3	75,0	8,1
48	91,8	-	-	91,8	0,0
96	97,7	-	-	97,7	0,0

6.6. táblázat. A három különböző kioldás során a **térhálós kitozán** rétegek esetében, a kalibrációs egyenesek segítségével kapott százalékos hatóanyag kiáramlás értékei.

Idő (óra)	1. kitozán (%)	2. kitozán (%)	3. kitozán (%)	Átlag	Szórás
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	4,1	-	-	4,1	0,0
7	17,0	40,9	56,9	38,3	20,1
12	37,4	-	-	37,4	0,0
24	77,9	74,5	78,0	76,8	2,0
48	80,6	-	-	80,6	0,0
96	88,5	-	-	88,5	0,0

6.7. táblázat. A három különböző kioldás során a **kitozán** rétegek esetében, a kalibrációs egyenesek segítségével kapott százalékos hatóanyag kiáramlás értékei.

Idő (óra)	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5
Átlag (%)	25,7	34,0	42,9	47,8	51,2	52,7
Szórás (%)	3,0	3,1	4,1	3,8	4,4	4,2
Idő (óra)	3	4	5	6	7	47
Átlag (%)	53,5	54,4	55,9	58,9	61,6	100,0
Szórás (%)	3,3	2,9	3,9	3,5	2,9	0,0

6.8. táblázat. A szórás csökkentés elérése érdekében való kioldásvizsgálat adatai. A táblázat négy pórusos szilika vékonyréteg adatainak átlagát és szórását tartalmazza, a százalékos hatóanyag kiáramlásra vonatkozóan, a 47 óra értékét 100%-nak tekintve.