

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

FIZIKAI KÉMIA ÉS ANYAGTUDOMÁNYI TANSZÉK

OTDK Dolgozat

Hatóanyag-leadás modellezése hibrid szilika-kitozán kettősrétegekből

Dabóczi Mátyás

I. évfolyamos vegyészmérnök MSc hallgató

Témavezető: Dr. Hórvölgyi Zoltán
egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Kabai-Faix Márta
tudományos tanácsadó

Budapest, 2014

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Szabályozott hatóanyag-leadás	3
2.2. Pórusos szilika, mint hatóanyag hordozó	5
2.3. Kitozán szerepe a szabályozott hatóanyag-leadásban	7
2.4. „Dip-coating” technika	8
2.5. Nedvesíthetőségi vizsgálatok szerepe	9
2.6. Részletes célkitűzés	10
3. Kísérleti rész	12
3.1. Alkalmazott vegyszerek és eszközök	12
3.1.1. Vegyszerek	12
3.1.2. Eszközök, műszerek	13
3.2. Kísérleti eljárások	13
3.2.1. Hordozó előkészítése	13
3.2.2. Pórusos szilika vékonyréteg előállítása	13
3.2.3. Pórusos szilika inkubálása	14
3.2.4. Kitozán vékonyréteg előállítása, térhálósítása	15
3.2.5. Vékonyrétegek jellemzése UV-Vis spektroszkópiai módszerrel	15
3.2.6. Hatóanyag-leadási vizsgálatok	16
3.2.7. Nedvesíthetőségi vizsgálat	16
3.2.8. In-situ duzzadásvizsgálat ellipszometriai módszerrel	17
4. Kísérleti eredmények és értékelésük	18
4.1. Vékonyrétegek jellemzése	18
4.1.1. Pórusos szilikarétegek	18
4.1.2. Kitozánrétegek	19
4.2. Színezék inkubálása	21
4.2.1. Inkubálás közegének változtatása	22
4.2.2. Inkubálási idő hatása	24

4.2.3. Az inkubálás hajtóereje: kapillaritás és adszorpció	25
4.3. Modellhatóanyag-leadás kinetikája	27
4.3.1. Kioldási vizsgálat puffer oldatban	27
4.3.2. Kioldási vizsgálat savas, illetve lúgos közegben	29
4.4. A kitozánbevonatok nedvesíthetősége	31
4.4.1. Peremszögmérés pufferoldattal	31
4.4.2. Peremszögmérés savas, lúgos közeg alkalmazásával	34
4.5. A kitozánbevonatok duzzadása	35
5. Összefoglalás	39
6. Köszönetnyilvánítás	42

1. fejezet

Bevezetés

Az egészségügyben mára rendkívül sok, különböző hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerrel használunk fel. Az Egyesült Államokban 2012-ben összesen 325,8 milliárd dollárt költöttek gyógyszerekre [1]. Szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek alkalmazásával a gyógyszeres kezelés hatékonysága jelentősen növelhető. Ez érdeke a gyógyszercégeknek, hiszen a sikeres kezeléshez kevesebb hatóanyag gyártása szükséges, ami a költségek csökkentését jelenti. A páciensek számára is sok előnyt hordoz a szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek alkalmazása, mivel kevesebb kezelést, odafigyelést igényelnek, illetve gyorsabb gyógyulás mellett, kevesebb mellékhatást és kisebb rizikót eredményezhetnek számukra [2].

Egy szabályozott hatóanyag-leadó rendszernek számos feltételnek kell megfelelnie. A szervezetben való alkalmazáshoz fontos, hogy biokompatibilis legyen. Előnyös ha a hatóanyag felvételére minél gyorsabban, leadására elnyújtottan képes a rendszer. Továbbá fontos, hogy a hatóanyagot csak a szükséges helyen adja le, mindaddig pedig ne engedje kiszivárogni [3]. A kutatókat igazi kihívás elé állítja egy ilyen rendszer létrehozása. A fenti szempontok alapján a pórusos szilika alapú rendszerek igen jó lehetőséget nyújthatnak hatóanyag hordozására, tárolására és szabályozott leadására.

A szabályozott hatóanyag-leadó rendszerekben a polimerek - leginkább a külső hatásra reagáló, rezponzív biopolimerek - igen nagy szerepet kaphatnak [4]. Ezek közül a kitinből előállított kitozán különösen alkalmas lehet biokompatibilitásának, térhálósíthatóságának és pH-érzékeny duzzadásának köszönhetően.

A vékonyrétegek képzésére alkalmas szol-gél módszerek közül a költséghatékony mártásos technika lehetővé teszi szabályozott vastagságú szerves pórusos rétegek, valamint szerves polimer rétegek előállítását is. Szilika esetén különböző felületaktív anyagok templátként való alkalmazása lehetőséget ad jól meghatározott szerkezetű, pár nanométeres, szabályozható átmérőjű pórusok kialakítására [5].

Polimer bevonatok, vékonyrétegek vizes közeggel való kölcsönhatásának vizsgálata nélkülözhetetlen abban az esetben, ha a rendszer később ilyen közegben lesz alkalmazva. Megfontolva, hogy a polimert tartalmazó szabályozott hatóanyag-leadó rendszereket élő

szervezetben való használatra tervezik, érthető vizes közeggel való kölcsönhatásuk vizsgálatának fontossága. A felületi réteg - mely először kerül kapcsolatba a közeggel - fenti szempontból való tanulmányozására vízcsepp peremszögének mérése, míg a tömbi anyag vizsgálatához in-situ ellipszometriai spektroszkópiával való duzzadásvizsgálat adhat lehetőséget.

Egy bonyolult rendszer vizsgálata során az irányító mechanizmusok megismerése végett célszerű egyszerűsítést alkalmazni - modellrendszert létrehozni - azonban csak olyan mértékben, hogy megmaradjanak a kiindulási rendszer jellemző tulajdonságai. Így hatóanyag helyett egy megfelelően választott színezéket (esetünkben a nagyon jól vizsgálható Rodamin 6G-t) tekinthetünk modellhatóanyagnak. A vizsgált pórusos szilikaréteget ilyen megfontolásból bármilyen pórusos szilika alapú hatóanyag-leadó rendszer (pl. implantátum bevonata vagy pórusos nanorészecskék) modelljeként kezelhetjük, melyben az alapvető irányító mechanizmusokat megismerve, azokat alkalmazhatjuk a bonyolultabb már nem modellszintű rendszerben.

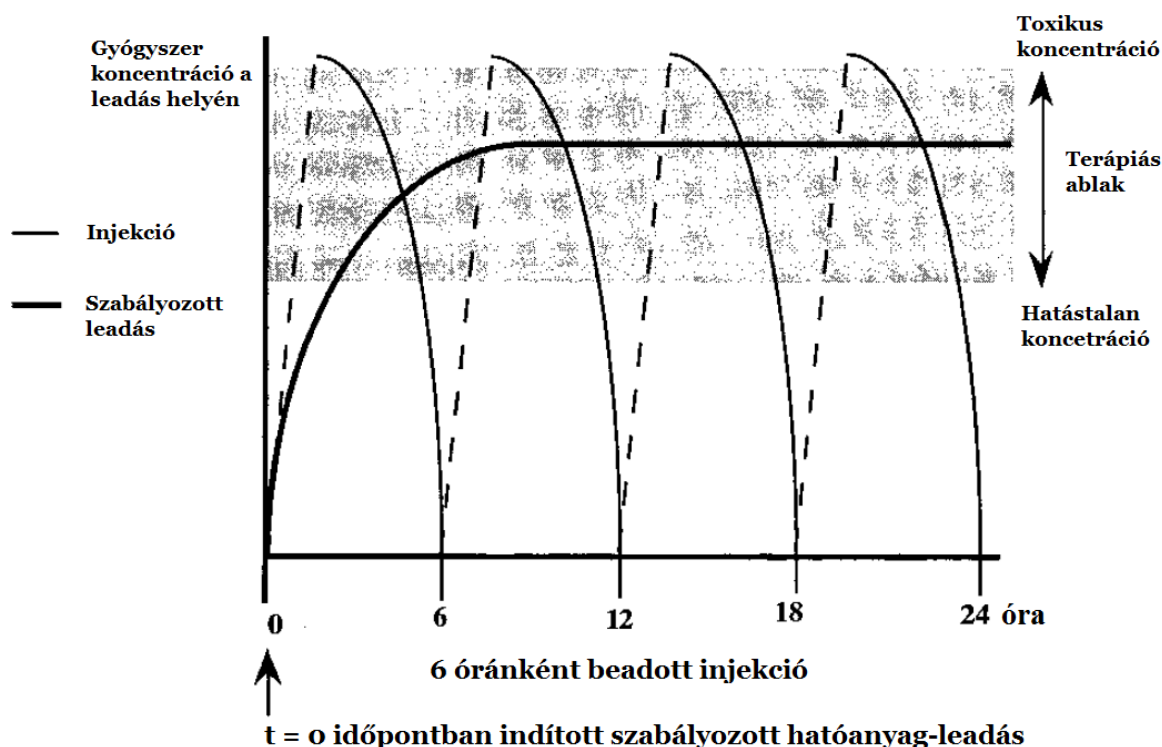
2. fejezet

Irodalmi áttekintés

2.1. Szabályozott hatóanyag-leadás

Napjainkban rendkívül sok gyógyszer hatóanyagot juttatunk a szervezetünkbe. A hatóanyag hagyományos esetben felszívódik vagy közvetlenül a vérbe kerül, koncentrációja megnő a vérplazmában, majd egyre csökken a szervezetben történő lebontó folyamatok és kiürülés következtében. Minden gyógyszer esetén igaz, hogy hatóanyaga akkor tudja elérni a megfelelő hatást, ha plazmakoncentrációja az úgynevezett terápiás ablakban található, amikor a szervezet válasza már megfigyelhető, de toxikus tünetek még nem jelentkeznek. Ha mennyisége a hatástalan koncentráótartományba csökken és a megfelelő hatást még nem értük el, akkor újabb mennyiség beadása szükséges, amivel ismét megemelkedik, majd elkezd csökkenni a hatóanyag koncentrációja. Ez a szervezetben a hatóanyag-koncentráció fluktuációját eredményezi. A 2.1. ábra mutatja, hogy ezzel szemben az időben szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek segítségével állandó, a terápiás ablakban található koncentráció érhető el. Ezzel a gyógyszer hatékonysága növelhető, ami mind a gyógyszercegek, mind a páciensek érdekét szolgálja.

A szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek alkalmazása a páciensek számára számos további előnyt is jelenthet [2]: elhagyható a rendszeres gyógyszerbeszedés, melynek elfelejtése esetén a hatékonyság jelentősen csökkenhet. Továbbá kisebb rizikót eredményez a kevesebb szükséges orvosi beavatkozás, és a toxikus koncentráció esetleges eléréséből fakadó mellékhatások veszélye is csökken.:D



2.1. ábra. Hagyományos módon (injekcióval) és szabályozott hatóanyag-leadó rendszerrel elérhető plazmakoncentráció változása a szervezetben az idő függvényében [6]. Szabályozott hatóanyag-leadással fluktuáció nélkül, hosszú időn át a hatásos terápiás zónában tartható a koncentráció.

Az időbeni szabályozásán túl a hatóanyag-leadás szabályozásának és a hatékonyság növelésének egy fontos eszköze a hatóanyag célzott szervezetbe juttatása. Ennek célja a hatóanyag lokális, csak a kezelendő területen történő leadása, ami így kisebb anyagmennyiséget igényel, valamint csökkenti a szervezet többi részén esetlegesen fellépő mellékhatások veszélyét.

A gyógyszert három módon juttathatjuk a szervezetbe: orálisan (mely a legnagyobb arányban kerül alkalmazásra), bőrön keresztül (injekcióval vagy tapasszal), illetve implantátum alkalmazásával. Ezek mindegyike lehetőséget ad szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek alkalmazására. A szabályozás során jellemzően a következő mechanizmusok játszanak fontos szerepet [7]: diffúzió, oldódás vagy degradáció, ozmózis, illetve ezektől eltérő egyéb folyamatok. A valódi rendszerekben ezeknek a mechanizmusoknak természetesen a kombinációja is megfigyelhető, illetve alkalmazható.

A diffúzió által kontrollált rendszerek esetében a hatóanyag mátrixból áramlik ki [8], melyben gátolt a diffúzió. A hatóanyagot tárolhatja bármilyen üreges rendszer, pórusos hordozó, illetve akár üreges nanostruktúra is [9], melyből a hordozót a közegtől elválasztó bevonatnak vagy membránnak köszönhető a leadás szabályozottsága [10, 11]. Ezekben a rendszerekben jellemzően különböző polimereket (poli-vinil-alkohol, kitozán, poli-vinil-pirrolidon) alkalmaznak a hatóanyag kiáramlás gátlására.

Az oldódással vagy degradációval szabályozott leadás előnye, hogy a hordozó eltá-

volítására nincsen szükség. Ezzel kapcsolatban több biológiailag lebomló polimerrel is végeztek kutatásokat, mint a politejsav vagy a keményítő [12]. Ezek a polimerek igen biztató eredményeket mutatnak a biodegradációval szabályozott hatóanyag-leadás területén való alkalmazásban.

Az ozmózist használó rendszerek előnye, hogy az állandó ozmózisnyomás következtében a hatóanyag-leadás az időben konstans sebességgel történik (nullad rendű kinetika). Ezen az elven működő bőr alá ültethető ozmotikus pumpát is előállítottak már, mely akár 1 évig is képes hatóanyagot leadni a szervezetben [13].

Az implantálható hatóanyag-leadó rendszerek lehetnek passzív, illetve aktív rendszerek [14]. A passzív rendszerek nagyrészt a fenti mechanizmusok alapján működnek, mint például az említett ozmotikus pumpa. Az aktív rendszerek nagy része az egyéb kategóriába sorolható, mint az implantálható, vezeték nélküli technológiával irányítható hatóanyag-leadó chip [15]. De ide sorolható a bőrön át a szervezetbe hatóanyagot juttató mikrotűket tartalmazó aktív rendszerek is [16].

A hatóanyag-leadás célzottságának elérésében egyik lehetőség a hordozó módosítása, hogy az csak a megfelelő helyen kötődjön meg a szervezetben. Erre lehetőséget adnak módosított nanorészecskék, nanohibrid rendszerek vagy akár megfelelő funkciók csoporttal ellátott (funkcionalizált) szén nanocsövek [9]. A hatóanyag célzott szervezetbe juttatásában továbbá a különböző külső hatásokra: hőre, mágnesességre, ionerősségre, pH-ra érzékeny rendszerek játszanak fontos szerepet, amiben az ún. rezponzív polimereknek kiemelkedő szerepük van [4].

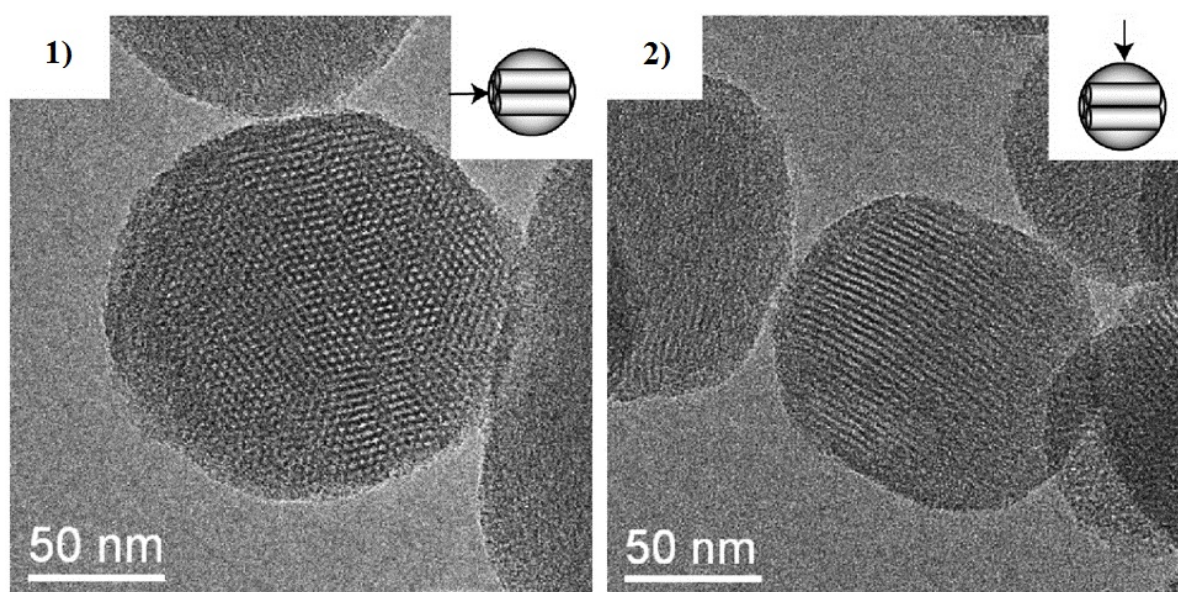
A fentiek alapján egy élő szervezetben alkalmazható szabályozott hatóanyag-leadó rendszernek a következőknek kell megfelelnie [3]:

- Biokompatibilis hordozó anyag.
- Nagy mennyiségű hatóanyag felvételére és hordozására való alkalmasság.
- A hatóanyag csak megfelelő környezetben való leadása. (Ne szivároгjon alkalmazás előtt a hatóanyag.)
- Sejtípus vagy szövetspecifitás a megfelelő irányítás eléréséért.
- A hatóanyag leadás mértékének megfelelő szabályozása az effektív koncentráció eléréséhez.

2.2. Pórusos szilika, mint hatóanyag hordozó

Első ránézésre lehetetlennek tűnik olyan hatóanyag hordozására alkalmas rendszert találni, mely megfelel az összes fenti feltételnek. A pórusos szilika azonban sok szempontból megfelelő választás lehet. A hordozó biokompatibilitásáról számos közleményben beszámoltak mind a szilika rendszereket általában [17], mind a nanorészecskéket tekintve [18].

Számos jellegzetes struktúra előállítható pórusos szilika felhasználásával, azonban leggyakrabban mezopórusos [3] vagy üreges [19] szilika részecskéket és leginkább nanorészecskéket alkalmaznak. Ezek mérete igen jól szabályozható az 50 és 300 nm-es tartományban. Szubmikronos méretüknek köszönhetően lehetőséget adnak az intracelluláris hatóanyag-leadás területén való felhasználásra is [20]. Más rendszerekhez képest (pl. csupán polimer alapú rendszerek) jóval stabilabb és merevebb szerkezettel rendelkeznek. Szűk pórusméreteloszlással rendelkező pórusrendszerük átmérője jól szabályozható a leginkább alkalmazott 2-6 nm-es tartományban. Igen nagy fajlagos felületüknek és pórustérfogatuknak köszönhetően jelentős mennyiségű hatóanyag hordozására és leadására válnak alkalmassá. A 2.2. ábrán pórusos szilika nanorészecskékről készült TEM felvételek láthatók, amin a rendezett szerkezetű pórusrendszer és annak orientációja is megfigyelhető.



2.2. ábra. TEM felvételek mezopórusos szilika nanorészecskékről a hengeres pórusrendszer tengelyével párhuzamosan (1) és arra merőlegesen (2) [3].

A felsorolt előnyös tulajdonságokat és lehetőségeket kihasználva különböző szabályozott hatóanyag-leadó rendszereket állíthatók elő. Ezek felhasználásával megvalósított hatóanyag-leadásra számos példát találni az irodalomban. Sikeresen megvalósították vancomycin és adenozin-trifoszfát hatóanyagok leadását funkcionalizált mezopórusos szilika nanorészecskékből [18]. Pórusos szilika nanorészecskék és nanokapszulák tumorterápiában gyakran használt doxorubicin hatóanyag felvételében, tárolásában és leadásában is sikeresnek bizonyultak [21]. Folsavval felületmódosított pórusos szilika nanorészecskék segítségével in vivo tumorterápiás kísérletek során erőteljes gyógyhatást értek el [22]. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszékén (BME FKAT) is vizsgáltak fluoreszcens szilika nanorészecskéket, azok előállít-hatóságát [23], valamint hatóanyag kiáramlást a pórusos szilika nanorészecskékből [24].

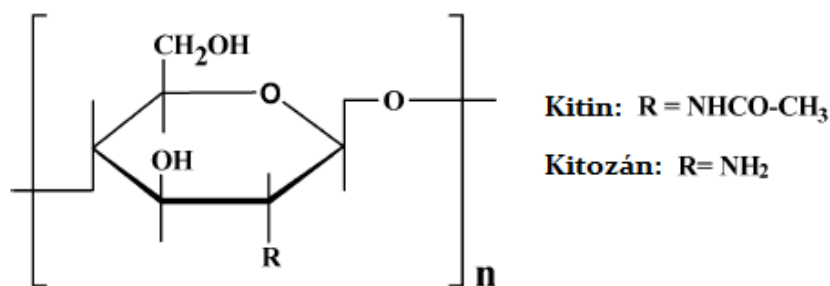
A nanorészecskéken túl szol-gél módszerrel mezopórusos vékonyrétegek előállítására

is lehetőség nyílik [25]. Ezek a rendszerek akár közvetlenül is alkalmazhatók lehetnek hatóanyag-leadásban, illetve a mezopórusos szilika részecskék egyszerűbb modelljeként is tekinthetünk rájuk. Mezopórusos szilika vékonyrétegek előállításával és azok jellemzésével kapcsolatban a BME FKAT-en számos vizsgálatot végeztek [26].

2.3. Kitozán szerepe a szabályozott hatóanyag-leadásban

A különböző polimerek nagy jelentőséggel rendelkeznek a szabályozott hatóanyag-leadásban és az ezzel kapcsolatos kutatásokban, amire a 2.1. pontban leírtak is rámutatnak.

A hatóanyag-leadó rendszerek tervezésénél alkalmazott polimerek közül a kitozán biopolimer kiemelt figyelemnek örvend. Ezt a poliszacharidot természetes alapanyagból, kitinből állítják elő deacetilezéssel (2.3. ábra). Ennek köszönhetően biodegradábilis és biokompatibilis anyag (az élelmiszeriparban való alkalmazása is engedélyezett [27]), melyek a hatóanyag-leadás szempontjából igen fontos tulajdonságok. A kitozán ezen túl számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik: antibakteriális hatású [28], mukoadhezív (nyálkahártyához tapadó) valamint vérzéscsillapító hatású, melyeknek köszönhetően széles körben alkalmazzák a gyógyászat különböző területeitől kezdve egészen a kozmetikai és papíriparig [29] A hatóanyag-leadás területén elsősorban kitozán mikro- és nanorészecskéket alkalmaznak, illetve vizsgálnak [30, 31].

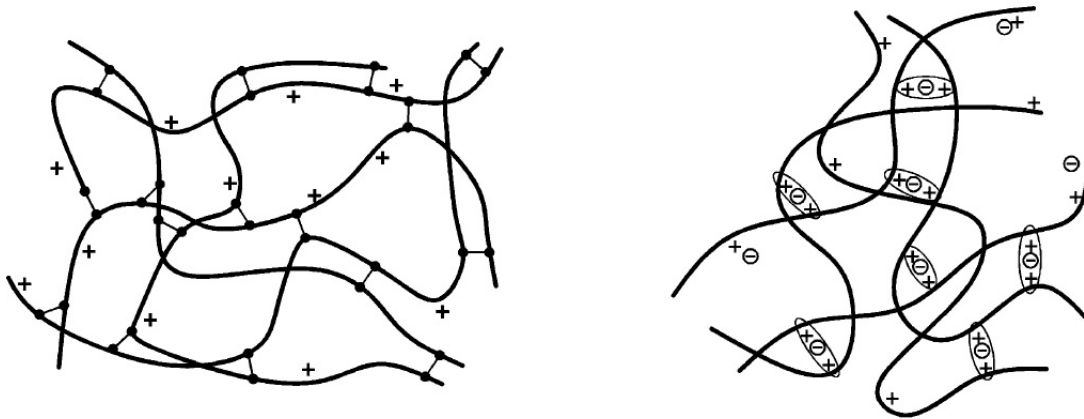


2.3. ábra. A kitozán és előállításához használt természetes alapanyag, a kitin kémiai szerkezete.

A kitozán polimer ionosan és kovalensen is térhálósítható (2.4. ábra), amivel duzzadása befolyásolható, akár pH-ra érzékennyé tehető [32]. Ezt felhasználva számos térhálós kitozánon alapuló hatóanyag-leadó rendszert vizsgáltak különböző hatóanyagok alkalmazásával [33, 34]. Vancomycint tartalmazó kitozánnal bevont implantátumokkal sikeres in vivo kísérleteket is végeztek [35].

A BME FKAT-en is végeztek kutatást kitozán alapú rendszereken: vizsgálták kitozán-zselatin filmek tulajdonságát és előállíthatóságát [36], valamint kitozán filmek kovalens és

ionos térhálósításának lehetőségeit [37].



2.4. ábra. Kovalensen (bal oldalt) és ionosan (jobb oldalt) térhálósított kitozán szerkezete [32]. Jelölések: — , kitozán; •• , kovalens térháló; +, kitozán pozitív töltése; $\ominus$, ionos térhálósítószer negatív töltése; $\bigcirc$, ionos kölcsönhatás.

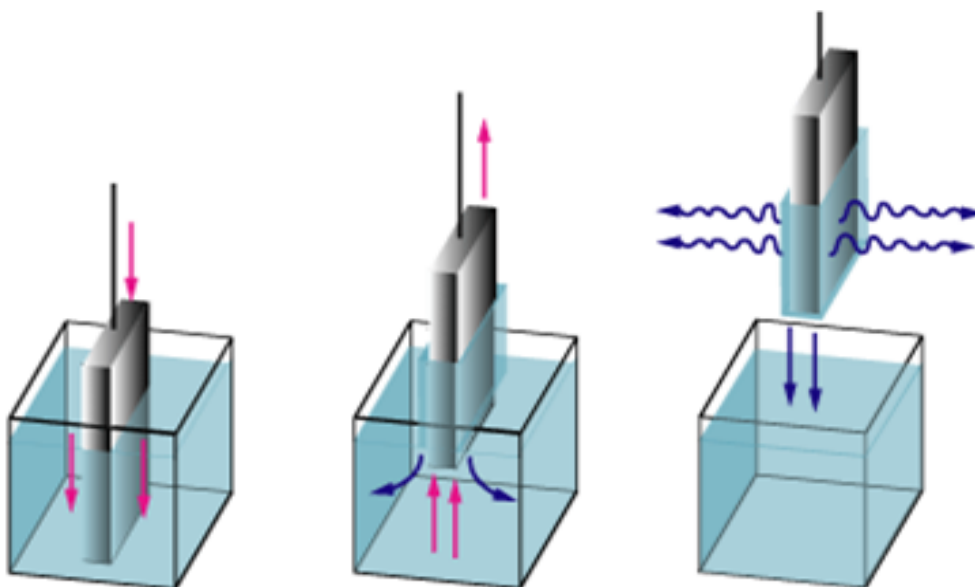
2.4. „Dip-coating” technika

Vékonyrétegek előállítására széles körben alkalmazzák a különböző jól ismert, szol-gél eljárásokat [38]. Ezek közé tartozik a „spin-coating” technika, mely során a hordozó forgatásával hoznak létre bevonatot, a „spray-coating” módszer, mely cseppek formájában juttatja a felületre a szolt, valamint a „dip-coating” technika.

A mártásos („dip-coating”) technika alkalmazása során [39] a hordozót a prekursor szolba mártjuk a folyadékfelszínre merőlegesen, majd egyenletes sebességgel kihúzzuk belőle. Ekkor a hordozó felületén egy vékony folyadékfilm keletkezik. Az oldószer elpárolgásának következtében megindul a gélesedés és a kiindulási szolból hőkezeléssel a hordozó felületén xerogélt hozhatunk létre. A mártás módszerrel történő bevonatképzés lépését a 2.5. ábra szemlélteti. Az eljárás igen nagy előnye a költséghatékonysága, szabályozhatósága valamint, hogy széles körben alkalmazott és így sokak által tanulmányozott, részleteiben is jól ismert módszer. A réteghúzás során kialakult folyadékfilm vastagságát (h) a Landau-Levich [40] egyenlet segítségével becsülhetjük, illetve akár tervezhetjük is a folyadék dinamikai viszkozitása (η), sűrűsége (ρ), a hordozó kihúzási sebessége (U_0), a folyadék-levegő felületi feszültség (γ_{LV}) és a gravitációs gyorsulás (g) értékének ismeretében:

$$h = 0,94 \frac{(\eta U_0)^{2/3}}{\gamma_{LV}^{1/6} (\rho g)^{1/2}} \quad (2.1)$$

A gyakorlatban legtöbb esetben egy adott paraméterekkel rendelkező folyadékból a réteghúzás sebességével történik a képzett réteg vastagságának szabályozása.



2.5. ábra. A mártásos („dip-coating”) módszerrel történő bevonatképzés lépései: a hordozó prekursor szolba való mártása, egyenletes sebességgel történő kihúzása, majd az oldószer elpárolgása [41].

Szervetlen oxidréteg előállításához általában fém-alkoxidot vagy fém-sót alkalmaznak kiindulási anyagként. Szilika esetében leginkább tetraetil-ortoszilikátot (TEOS) szoktak használni. Ennek etanolos közegben kevés víz jelenlétében való hidrolízisével, illetve polikondenzációjával alakítható ki a prekursor szol. A hidrolízis és a polikondenzáció sebességének arányát a közeg pH-jának változtatásával lehet módosítani. Így savas közegben térhálós szerkezet, míg lúgos katalízissel szilika gömbök (nanorészecskék) állíthatók elő.

A prekursor szolhoz felületaktív anyagot adva abból megfelelő koncentráció esetén micellák képződnek. A rétegeképzés során, illetve az oldószer elpárolgásával a felületaktív anyag (templát) koncentrációja jelentősen megnő, így a réteghúzás következtében rendezett szerkezetű hengeres micellák jönnek létre. Ezek méretét az alkalmazott templát minősége (láncossza) szabja meg. A réteg kiégetésével a templát anyag eltávozik és nyílt pórusrendszer marad vissza. Így különböző felületaktív anyagokkal (hexadeciltrimetil-ammoniumbromid (*CTAB*), Pluronic P123) mezopórusos szilika vékonyrétegek [42], illetve nagyon hasonló módon pórusos szilika nanorészecskék [5] állíthatók elő.

Az ilyen módon előállított pórusos bevonatok igen széles körben alkalmazhatók: a korrózióvédelemben [43], antireflexiós bevonatként [44] vagy akár különböző szenzorokban [45].

2.5. Nedvesíthetőségi vizsgálatok szerepe

A nedvesíthetőségi vizsgálatok során információt kaphatunk a vizsgált rendszer és az alkalmazott folyadék közötti kölcsönhatásokról, illetve akár azok időfüggéséről is. Folyadék

közegben való alkalmazásra tervezett rendszerek esetén ezen vizsgálatok elvégzése nélkülözhetetlen, melyre a kontakt peremszögmérés jó lehetőséget ad.

Polimer bevonatokon végzett peremszögmérés során több kutatásban is a peremszög értékének időbeni csökkenését figyelték meg. Ezt a megfigyelést tették kitozán alapú [46], valamint más polimert tartalmazó szuperhidrofób bevonatok [47] esetében is. A peremszög időbeni csökkenését az alábbi folyamatok jelenlétére utalhatnak [48]:

- A nedvesített filmréteg méretének növekedése.
- Hidrogénkötésre alkalmas funkciós csoportok hidratációja.
- Különböző funkciós csoportok (az irodalmi példa esetében metilamin-csoportok) hidrolízise.

Kitozánrétegek esetében ezek közül a hidrogénkötésre alkalmas funkciós csoportok (amino- és hidroxil-csoportok) hidratációjának lehet a legnagyobb szerepe [46].

2.6. Részletes célkitűzés

A fentiek alapján látható, hogy a szabályozott, célzott hatóanyag-leadást lehetővé rendszerek számos előnnyel rendelkeznek, ezért fejlesztésük igen fontos feladat. A pórusos szilika alapú rendszerek a hatóanyag-hordozókkal szembeni számos követelménynek megfelelnek, míg a kitozán biopolimer a szabályozott hatóanyag-leadás eléréséhez rendelkezik rendkívül előnyös tulajdonságokkal. Külön-külön és együtt is vizsgálták már a pórusos szilika, illetve kitozán alapú rendszereket számos hatóanyag alkalmazásával, azonban kevés tanulmány foglalkozott a hatóanyag-felvételét és leadását irányító folyamatok, mechanizmusok feltérképezésével.

Célkitűzésem olyan szilika-kitozán bevonatrendszer előállítására és jellemzése, amelynek révén hatóanyagok tárolásának és leadásának körülményei, a végbemenő folyamatok, mechanizmusok kísérleti úton, megbízható módon tanulmányozhatóak.

Munkám során szervetlen anyagú, mezopórusos szilika vékonyrétegből és szerves anyagú, kitozán polimer vékonyrétegből álló modellbevonatot állítottam elő, és tanulmányoztam egy modellhatóanyag (Rodamin 6G) tárolásának és vizes közegekben való leadásának körülményeit. A rendszer bármilyen szabályozott hatóanyag-leadásra alkalmas pórusos szilika alapú, illetve kitozánt is tartalmazó rendszer (hatóanyag-leadó bevonatok, nanorészecskék) modelljeként tekinthető. Céлом volt ennek a hibrid rendszernek a megismerése, hatóanyag-leadásban alkalmazható tulajdonságainak feltérképezése.

Célkitűzésem volt, hogy a hatóanyag tárolásáért felelős pórusos szilikavékonyréteg színezéssel való megtöltését (inkubálását) befolyásoló, legfontosabb paraméterek (inkubáló oldat töménysége, inkubálás ideje, az inkubáló oldat kémhatása, az inkubáló közeg polaritása) szerepét tisztázzam.

A modellhatóanyag-leadási vizsgálatok során tanulmányozni kívántam, hogy az elnyújtott hatóanyag-leadás hogyan befolyásolható a szilikarétegen kialakított polimer film térhálósítása, valamint a hatóanyagot befogadó közeg kémhatása révén. A hatóanyag-leadás körülményeinek vizsgálatával kapcsolatban tanulmányozni kívántam a polimerbevonat nedvesedési és duzzadási tulajdonságait is. Ettől a hatóanyag-leadást befolyásoló tényezők szerepének teljesebb megismerését reméltem.

Mindezzel célom volt, hogy az alkalmazott modellrendszeren keresztül többet tudjak meg azokról az alapvető (fent részletezett) folyamatokról, melyek ismerete elősegítheti bármely pórusos szilika, illetve kitozán alapú hatóanyag-leadó rendszer tervezését, valamint a vizsgált hibrid rendszer valódi hatóanyag-leadásában való alkalmazhatóságát.

3. fejezet

Kísérleti rész

3.1. Alkalmazott vegyszerek és eszközök

3.1.1. Vegyszerek

- 2-propanol (Reanal, >99.7%, a.r.)
- Kénsav (Carlo Erba, 96%, for analysis)
- Abszolút etanol (Reanal, > 99,7%, a.r.)
- Tetraetil-ortoszilikát (*TEOS*, Merck, >98%, GC-grade)
- Hexadecil-trimetil-ammóniumbromid (*CTAB*, Acros Organics, 99+%)
- Sósav (Fluka, 37%, purum p.a.)
- Nátrium-hidroxid (Reanal, szemcsés, puriss)
- Rodamin 6G színezék (Sigma-Aldrich, ~95%)
- Kitozán (Sigma-Aldrich, közepes móltömegű, 75-85% deacetilezési fokú)
- Ecetsav (Merck, 100%, for analysis)
- Pentanátrium-trifoszfát pentahidrát (*TPP*, Sigma-Aldrich, $\geq 98,0\%$, purum p.a.)
- Glutáraldehid (*GDA*, Merck, 25%-os vizes oldat, for synthesis)
- MilliQ víz (Millipore Simplicity 185, vezetőképesség: 18,2 M Ω .cm)
- Puffer oldat (1,56 g nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát ($NaH_2PO_4 * H_2O$, Merck, for analysis), illetve 6,89 g dinátrium-hidrogén-foszfát dihidrát ($Na_2HPO_4 * 2H_2O$, Reanal, a.r.) felhasználásával, desztillált vízzel 1 dm³oldat készítése (pH = 7,4)

3.1.2. Eszközök, műszerek

- Mikroszkóp tárgylemezek (Menzel Gläser)
- Szilícium hordozó (3,5 nm vastag natív oxidréteggel)
- Réteghúzó berendezés (MTA TTK MFA)
- Kemence (Nabertherm Controller B170)
- UV-Vis spektrofotométer (AnalytikJena Specord 200)
- Peremszögmérő készülék (Krüss DSA30)
- Spektroszkópiai ellipszométer (Woollam M-2000DI)
- Kézi pH-mérő készülék (ADWA A11)

3.2. Kísérleti eljárások

3.2.1. Hordozó előkészítése

Mind a szervetlen szilikarétegeket, mind pedig a szerves kitozánbevonatokat üveg hordozó felületére képeztem. Ehhez az üveg tárgylemezeket a jobb kezelhetőség végett két egyenlő részre vágtam, ami megközelítőleg $2,6\text{ cm} \times 3,8\text{ cm}$ -es üveglapokat eredményezett. A felületüket sorrendben mosószeres vízzel, 10%-os kénsav oldattal, izopropil-alkohollal tisztítottam, illetve kezeltem. Az egyes lépések között és a tisztítási folyamat végén MilliQ vízzel öblítettem, majd végül szobahőmérsékleten száradni hagytam a hordozókat.

A spektroszkópiai ellipszometriás vizsgálatokhoz szilíciumot is alkalmaztam hordozóként. Ebben az esetben a megfelelő méretű rész (kb. $2\text{ cm} \times 4\text{ cm}$) levágása után etanollal és MilliQ vízzel tisztítottam a hordozók felületét.

A modellrendszer előállításának lépéseit a 3.1. ábra mutatja.

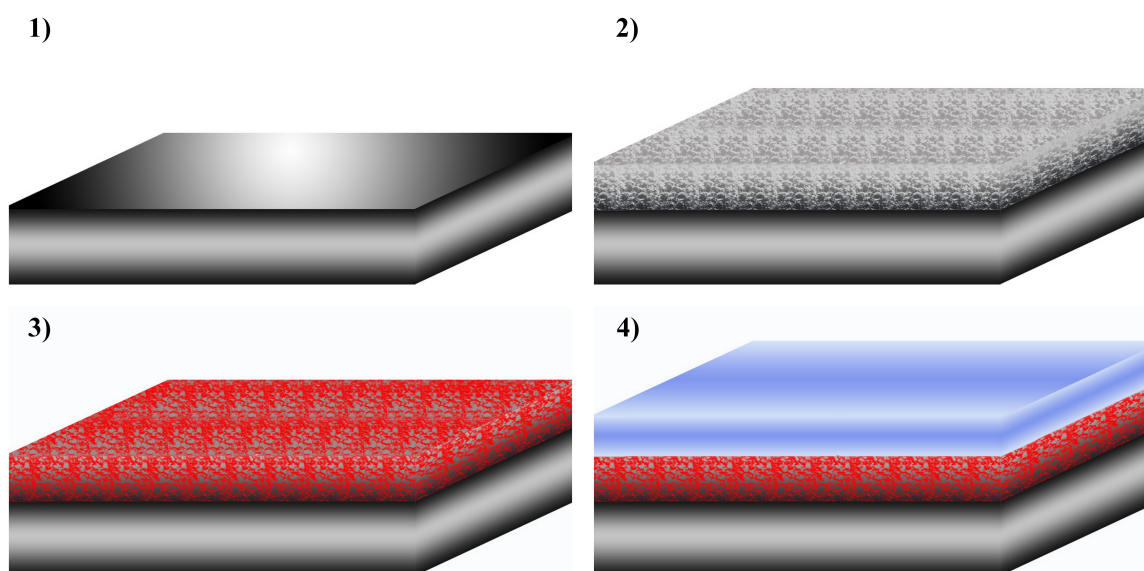
3.2.2. Pórusos szilika vékonyréteg előállítása

A pórusos szilikaréteg - mely a vizsgált rendszerben a hatóanyag felvételéért, tárolásáért és leadásáért felelős komponens - előállításához a prekursor szolt a BME FKAT-en fejlesztett recept [26] alapján, a következő két oldat felhasználásával készítettem:

1. számú oldat: 22 ml abszolút etanol, 1,5 g CTAB.
2. számú oldat: 22 ml abszolút etanol, 8,8 ml TEOS, 4 ml 1M-os sósav.

A két oldatot külön-külön 30 percig kevertettem mágneses keverővel, majd a másodikat az elsőhöz adagolva további 30 percig kevertettem az oldatot.

A tisztított üveg hordozóra réteghúzó berendezés segítségével, mártásos eljárással, minden esetben 10 cm/perc-es sebesség alkalmazásával képeztem szilikaréteget. A pórusrendszer kialakításhoz a mintát kemencébe tettem és 20 perc felfűtési idővel, 480 °C-on, 1 óráig hőkezelttem, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni.



3.1. ábra. Az alkalmazott modellrendszer előállításának lépései: üveg hordozó tisztítása (1), pórusos szilika vékonyréteg képzése (2), modellhatóanyaggal való inkubálás (3) és végül kitozánbevonat képzése (4).

3.2.3. Pórusos szilika inkubálása

Az inkubálási lépés célja a szilika vékonyréteg pórusrendszerének modellhatóanyaggal (Rodamin 6G színezékkal) való megtöltése. Ennek során az üveg hordozóra létrehozott pórusos szilikabevonatot a színezék oldatába mártottam (a folyadékfelszínre merőlegesen) állandó sebességgel, állni hagytam benne, majd állandó sebességgel kihúztam belőle. Ez után MilliQ vízzel minden esetben leöblítettem a minta felületét és szobahőmérsékleten száradni hagytam.

Az inkubálást leginkább Rodamin 6G színezék 10^{-3} és 10^{-4} M-os vizes közegű oldataiból végeztem, melyek pH-ja 5 körül volt. Az inkubálás folyamatának, mechanizmusának mélyebb megismerése végett végeztem inkubálást savas ($\text{pH} = 1$), valamint abszolút etanolos közegű 10^{-4} M-os Rodamin 6G oldatokból is. Az inkubálás (azaz a minta színezék oldatba való mártásának) sebességét 10-200 mm/perc között változtattam.

A kapillaritás jelentőségének vizsgálatához a következő módon végeztem az inkubálást: a mintát MilliQ vízbe mártottam 10 mm/perc-es sebességgel, majd 10^{-3} M-os Rodamin 6G oldatot injektáltam a kevertetett rendszerhez úgy, hogy a színezék végső koncentráci-

ója 10^{-4} M lett. Ezzel párhuzamosan azonos paraméterekkel inkubáltam száraz pórusos szilika vékonyréteget 10^{-4} M-os színezék oldatból. Egy perc állásidő után a mintákat kihúztam, öblítettem és száradni hagytam.

Az inkubálási idő hatásának vizsgálatára a mintákat a következő időtartamokra hagytam a színezék 10^{-3} M-os oldatában: 5 perc, 1 óra, 6 óra és 18 óra. Ugyanezen pereméter hatásának vizsgálatára a pórusos szilikaréteget a színezék 10^{-3} M-os oldatába mártottam és adott időközönként (5 perc, 15 perc, 1 óra, 2 óra, 98 óra) kihúztam, leöblítettem, a maradék vízcseppeket vattával leitattam. Majd felvettem a réteg spektrumát (ld. 3.2.5.) és végül visszahelyeztem a színezék oldatba. Mindez összesen 1-2 percet vett igénybe.

A modellhatóanyag-leadási vizsgálatokhoz a mintákat 10 mm/perc mártási sebességgel és 5 perc állásidő alkalmazásával készítettem.

3.2.4. Kitozán vékonyréteg előállítása, térhálósítása

Kitozán polimer vékonyrétegek - melyek szerepe a modellrendszerben a hatóanyag-leadás szabályozása - előállításához 1, 2 és 2,5%-os vizes közegű oldatokat készítettem. A megfelelő mennyiségű kitozán port 1%-os ecetsavban oldottam fel. Ehhez az oldat kevertetésére és homogén oldat eléréshez 1-2 napra volt szükség. Az elkészítést követő 1-2 nap állás után lefőlöztem az oldatot, amivel elválasztottam a por oldhatatlan, leülepedett részét.

A polimer vékonyrétegeket szintén „dip-coating” módszerrel hoztam létre. A kioldási vizsgálatokhoz a polimer bevonatot az inkubált pórusos szilikarétegre képeztem, míg a további vizsgálatokhoz tisztított üveg hordozóra. In-situ ellipszometriás vizsgálatokhoz szilícium hordozót is alkalmaztam. A vastagság szabályozása végett az 1%-os oldat esetében 1, 5 és 10 cm/perces, a 2%-os oldatnál 5 cm/perces, míg a 2,5%-os oldatnál 2 cm/perces húzási sebességgel hoztam létre a bevonatokat. A rétegeképzés után a mintákat minden esetben legalább egy napra szobahőmérsékleten száradni hagytam.

A száraz kitozánrétegek térhálósításához 1 és 3%-os vizes TPP oldatokat készítettem, melyek pH-ját sósavval 6-ra állítottam [49], hogy a kitozán és a TPP megfelelő mértékben legyen ionos állapotban. GDA esetében 5%-os vizes oldatot használtam [37]. A kitozánrétegeket tíz percig a megfelelő térhálósítószer oldatába mártottam, majd kivétel után felületüket MilliQ vízzel leöblítettem. Végül szobahőmérsékleten száradni hagytam a térhálósított bevonatokat.

3.2.5. Vékonyrétegek jellemzése UV-Vis spektroszkópai módszerrel

A vékonyrétegek jellemzéséhez UV-Vis spektroszkópai módszert alkalmaztam. Ennek célja a modellrendszert alkotó vékonyrétegek jellemző paramétereinek megismerése volt. A színezéket nem tartalmazó, üveg hordozó felületére képzett pórusos szilika- és kitozánrétegek esetében transzmittancia spektrumot vettem fel a 350-1100 nm-es hullámhossz-

tartományban. Referenciaként a levegő adott tartományba felvett spektruma szolgált. Az üveg hordozó spektrumának ismeretében optikai modell használatával, függvényillesztéssel a kapott paraméterekből meghatároztam a bevonatok vastagságát és törésmutatóját. Az alkalmazott modelleket a BME FKAT-en fejlesztették, melyek lehetőséget adnak üveg hordozó felületén lévő egyrétegű [50], illetve kétrétegű [51] bevonatok transzmittancia spektrumára való függvényillesztésre és így a jellemző paraméterek meghatározására.

Az inkubálási vizsgálatok során a Rodamin 6G színezék rétegben való kimutatására és a mennyiségek összehasonlítására szintén UV-Vis spektroszkópiai módszert alkalmaztam. A használt színezék abszorbancia maximumát 528 nm-nél tapasztaltam (mely megfelel az irodalomban fellelhető értékeknek), így az abszorbancia spektrumot a 350 és 700 nm-es hullámhossz intervallumban vettem fel. Az összehasonlítást a rétegek abszorbancia maximumának értéke alapján végeztem (amit a táblázatokban „réteg abszorbanciája” felirat jelöl).

3.2.6. Hatóanyag-leadási vizsgálatok

Ezen kísérletek célja a színezékekkel inkubált pórusos szilika vékonyrétegből, valamint kitozánbevonattal ellátott mintákból a modellhatóanyag-leadás kinetikájának vizsgálata volt. A kioldásokhoz elsősorban 7,3-as pH-jú foszfát puffer oldatot alkalmaztam. A puffer oldat 20 cm^3 -be helyeztem az inkubált és bizonyos esetekben módosítatlan vagy térhálós kitozánnal bevont pórusos szilikarétegeket. Bizonyos időközönként (ld. 4.3.) a mintákat kivettem, az oldatot homogenizáltam és 528 nm-en megmértem az abszorbanciáját, referenciaként színezéket nem tartalmazó puffer oldatot használva, majd visszahelyeztem a réteget. Ez a folyamat átlagosan 1 percet vett igénybe.

A kitozánbevonatok reszponzivitását vizsgálva, valamint az emberi szervezetben fellelhető különböző bázicitású közegeket modellezve a színezék leadásának vizsgálatát savas ($\text{pH} = 1$), valamint lúgos ($\text{pH} = 13$) közegben is elvégeztem a fent leírtaknak megfelelően. A pH-t sósavval, illetve nátrium-hidroxiddal állítottam be.

3.2.7. Nedvesíthetőségi vizsgálat

A kontakt peremszög közvetlen kapcsolatban áll a vizsgált anyagok felületi feszültségével, amit a Young-egyenlet ír le. Közvetve információt szolgáltat a felületek közötti kölcsönhatásokról is. Vizes közeggel mérve a peremszöget megismerhetjük az adott anyag hidrofobicitását. A vizsgált modellrendszer ezen tulajdonságainak valamint ezek időbeni változásának megismerése végett peremszögmérést végeztem kitozán, valamint térhálós kitozánrétegeken. Ezzel céloom a különböző polimer rétegek és a vizes közeg érintkezése során lejátszódó folyamatok mélyebb megismerése volt. A modellhatóanyag-leadási vizsgálatokkal párhuzamosan puffer oldattal, valamint savas ($\text{pH} = 1$) és lúgos ($\text{pH} = 13$) oldatok $10\text{ }\mu\text{l}$ -es cseppjével végeztem a méréseket, ülcsepp módszerrel, vízzel telített

gőztérben. A cseppről képzésének pillanatától kezdve 20 percig egy kamera segítségével másodpercenként képet készítettem. A felvételeket a peremszögmérő szoftverével értékeltem ki, amivel így a haladó peremszög időfüggéséhez jutottam. A kiértékeléshez a mért peremszög értékek és a csepp alakja alapján alkalmas Tangent 1 módszert használtam. Ez a módszer elliptikus kontúrvonalat feltételez, illetve 10 és 120°-os peremszög értékek között használható jól, szimmetrikus csepp esetén.

3.2.8. In-situ duzzadásvizsgálat ellipszometriai módszerrel

A spektroszkópai ellipszometria egy precíziós módszer vékonyrétegek optikai tulajdonságainak nagy pontossággal történő (törésmutató ~ 0.001 pontossággal), valamint vastagságának meghatározására a 0,1-1000 nm-es tartományban. Folyadékcella segítségével lehetőséget ad minták in-situ vizsgálatára is. Kitozán, valamint ionosan és kovalensen térhálósított kitozánbevonatok in-situ duzzadását vizsgáltam a kioldási vizsgálatokkal párhuzamosan puffer oldattal. Ezt azzal a céllal tettem, hogy - a nedvesedési vizsgálatok mellett - a polimer bevonatok vízzel való érintkezésekor a tömbi fázisról és annak időbeni változásairól több információhoz jussak. Végeztem méréseket szilícium hordozóra felvitt kitozánrétegeken, valamint később csak üveg hordozón, mivel a korábbi vizsgálatok során is ezt használtam, valamint ez olcsóbb és jobban ismert vizsgálati rendszert adott.

A méréseket a folyadékcellának megfelelő 75°-os beesési szöggel végeztem a maximális 193-1690 nm-es hullámhossztartományban. Először a száraz mintát mértem, majd mivel a kiértékeléshez szükséges, ezért a mintát a cellafedéllel együtt is lemértem. Az in-situ mérések esetén a folyadék egy pumpa segítségével jutott a mintához. A valódi in-situ mérés megkezdése előtt szükséges volt a minta döntését beállítani, illetve az esetleges levegőbuborékokat eltávolítani. Ez 1-2 percet vett igénybe. Ez után a szoftver a ψ és Δ szögeket másodpercenként felvette az egész hullámhossztartományban. (Az eszköz a rendszer komplex reflektanciáját méri, mely a ψ és Δ szögekkel paraméterezhető. ψ a beeső és visszavert fény amplitúdóarányával, míg Δ a fáziseltolódással kapcsolatos érték.) A mérést addig folytattam, míg egy kiválasztott hullámhosszon a Δ szög állandó értékre állását figyeltem meg. (Így egy mérést 20-80 perc alatt végeztem.)

A mérési adatok kiértékelését az ellipszométerhez tartozó szoftver segítségével végeztem. Ennek során az üveg hordozót és a kitozánréteget Cauchy modellel közelítettem.

4. fejezet

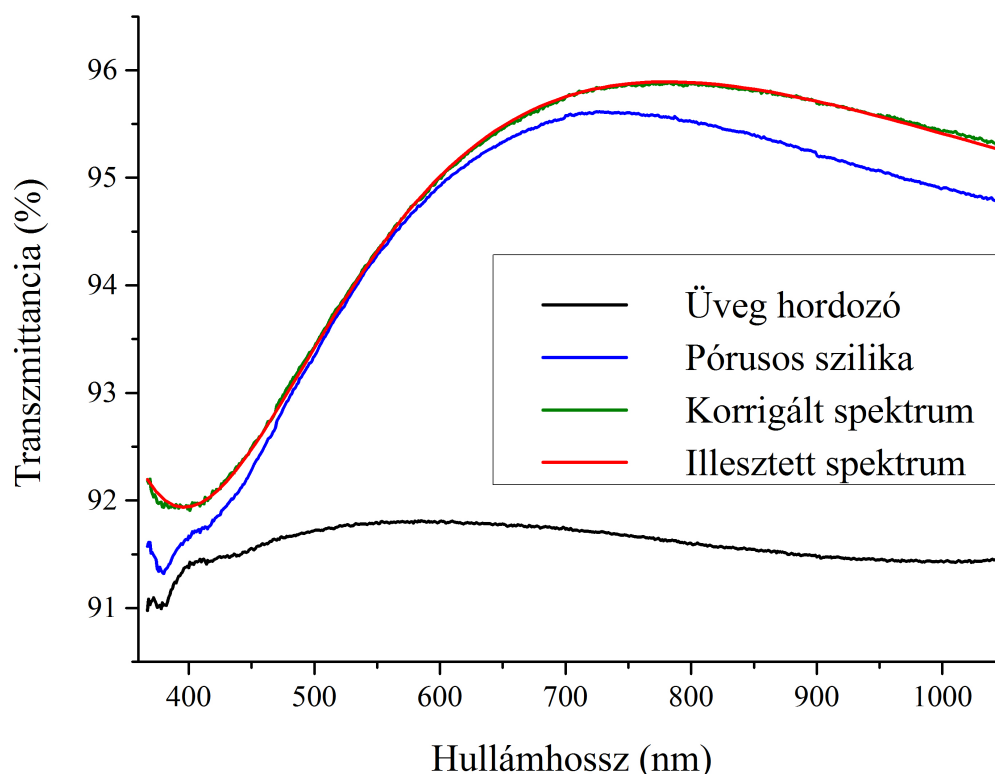
Kísérleti eredmények és értékelésük

4.1. Vékonyrétegek jellemzése

A pórusos szilika és a kitozán vékonyrétegek egyaránt áttetszőek, szabad szemmel alig észrevehetőek voltak az üveg hordozó felületén. Mechanikailag igen stabilnak, a hordozóról spatulával megkarcolva is nehezen eltávolíthatónak bizonyultak.

4.1.1. Pórusos szilikarétegek

A pórusos szilikarétegek rendkívül nagy fényáteresztésűek voltak, mely jól megfigyelhető a 4.1. ábrán, mely egy üveg hordozóra képzett pórusos bevonat 350-1100 nm tartományban felvett transzmittancia spektrumát mutatja a hordozóhoz viszonyítva. Az ábrán látható továbbá az hordozóval korrigált és az optikai modell alapján illesztett transzmittancia spektrum is, melyek igen jó egyezést mutatottak (a redukált khi-négyzet értékek $10^{-7} - 10^{-8}$ nagyságrendűek voltak). Az optikai modell alkalmazása során jellemzően a következő paramétereket illesztettem: törésmutató, vastagság, inhomogenitási faktor és diszperziós faktor. Az illesztések eredményeként az egységesen 10 cm/perc húzási sebességgel képzett pórusos szilikarétegek törésmutatója $1,430 \pm 0,008$ -nak, míg az átlagos vastagság $141,9 \pm 5,9$ nm-nek adódott. A g optikai inhomogenitási faktor értéke minden esetben $1 \pm 0,01$ tartományban volt, ami minimális kolloidszerkezeti inhomogenitás jelenlétére utal. A diszperziós faktor értékét a legtöbb esetben 0-nak tekintettem, ami a törésmutató hullámhossztól való függetlenségét feltételezi.



4.1. ábra. Pórusos szilika vékonyréteg transzmittancia spektruma az üveg hordozóhoz viszonyítva, valamint az optikai modell alapján (az üveg hordozóval) korrigált és illesztett spektrumok.

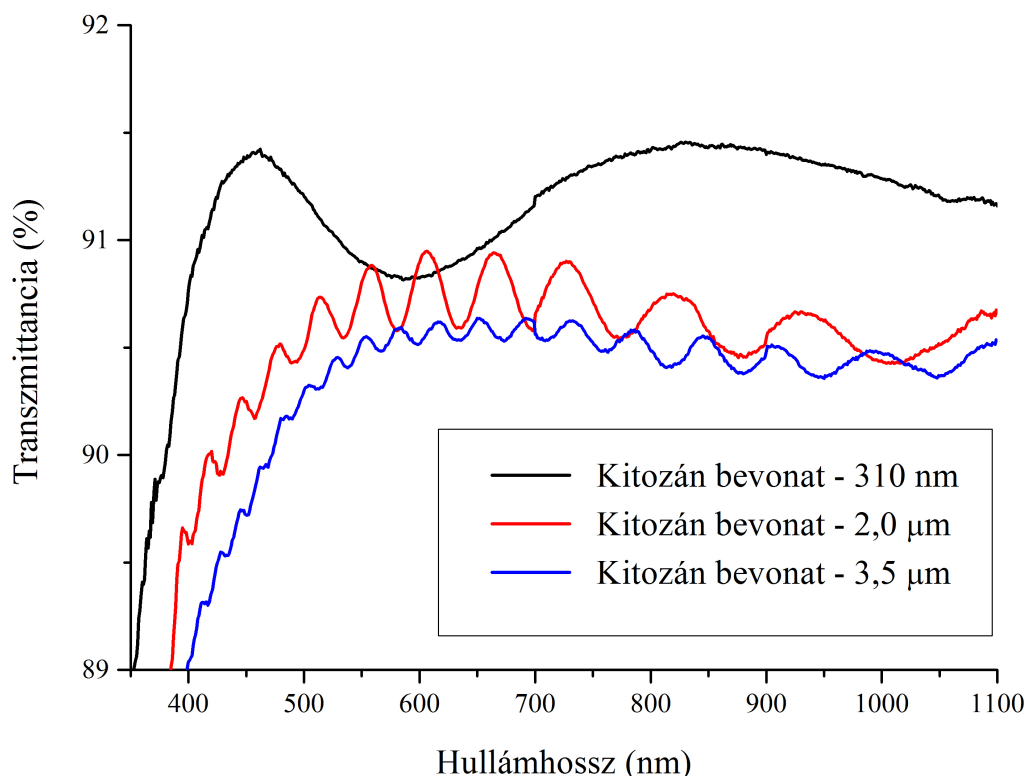
4.1.2. Kitozánrétegek

Szakdolgozatomban [52] vizsgáltam, hogy a rétegeképítés sebességével, valamint az oldat töménységének növelésével milyen módon lehet szabályozni a mártásos módszerrel képzett kitozánbevonat vastagságát. Megfigyeltem, hogy ez egy ideig (várározásainknak megfelelően) a Landau-Levich egyenlet [40] által leírt módon történik, azonban vastagabb rétegek esetén a leírás korlátjába ütközünk és az egyenlet már csak kvalitatíven marad igaz. Itt figyelembe kell venni azt is, hogy az egyenlet a képződött folyadékfilm vastagságát írja le, míg én csak a száraz réteg vastagságát tudtam mérni, ami vastagabb rétegek esetén az eltérés egyik oka lehet.

Ebben a munkában a korábbiakkal jól egyező eredményeket kaptam és a képzett kitozánrétegek vastagságát egészen $3,5\ \mu\text{m}$ -ig növeltem a kitozán oldat töménységének 2,5%-ra való növelésével.

A rétegeképítés módjából fakadóan a bevonat a hordozó alján minden esetben vastagabb, míg a szélein valamivel vékonyabb volt, így a jól használható felület a hordozó közepén volt található. A 2, illetve 2,5%-os oldatból képzett több mikrométer vastag réte-

gek esetén a rétegvastagság még jelentősebb mértékben változott, ami szabad szemmel is megfigyelhető volt a réteg előállítása után a nedves bevonaton. Végeredményként minden esetben transzparens bevonathoz jutottam. Ezen csak a GDA-dal való térhálósítás változtatott, ami enyhén sárga színű rétegeket eredményezett. A kitozánrétegek transzmittancia spektrumaira tekintve (4.2. ábra) megfigyelhető, hogy a vastagság növekedésével hogyan jelenik meg egyre több extrémum.



4.2. ábra. 1, 2 és 2,5%-os kitozán oldatokból képzett bevonatok transzmittancia spektruma, melyek vastagsága sorrendben 310 nm, 2,0 μm , illetve 3,5 μm . A rétegeképítés sebessége rendre 10, 5, illetve 2 cm/perc volt.

A spektrumokat az optikai modell segítségével kiértékelve a kitozánrétegek törésmutatója 1,53-1,54-nek adódott, míg vastagsága (a filmhúzás sebességétől függően) 310 nm és 3,5 μm között változott. A vizsgált rétegek átlagos paramétereit a 4.1. táblázat tartalmazza. A kiértékelés során az inhomogenitási faktor értéke $1 \pm 0,01$ tartományban, míg a diszperziós faktor értéke 0,3 és 0,6 között változott. A korábbi vizsgálatok szerint [52] ezen optikai paraméterek értékei a térhálósítás során sem változnak jelentősen.

	Kitozánbevonatok		
Kitozán oldat töménysége (%)	1	2	2,5
Húzási sebesség (cm/perc)	10	5	2
Törésmutató (-)	1,535 $\pm$ 0,005	1,529 $\pm$ 0,004	1,538 $\pm$ 0,008
Vastagság (nm)	308 $\pm$ 29	1990 $\pm$ 120	3490 $\pm$ 100

4.1. táblázat. Különböző töménységű kitozán oldatokból húzott bevonatok jellemző paraméterei.

4.2. Színezék inkubálása

A modellhatóanyag piros színű (10^{-3} M-os), desztillált vizes közegű oldatából való inkubálás eredményeként intenzív piros színű bevonatokat kaptam (4.3. ábra). A minták megőrizték ezt az erőteljes színt MilliQ vízzel való öblítése után is, mely a színezék pórusokba való sikeres bejuttatását bizonyítja. (Ez bizonyítja a CTAB-vel előállított pórusos szilika széles körben vizsgált nyílt pórusrendszerére is.). A minták (melyek mindösszesen 150 nm vastag vékonyréteget tartalmaztak a hordozó mindkét oldalán) színe alapján már első ránézésre is érzékelhető, hogy igen nagy mennyiségű színezéket sikerült a pórusrendszerbe juttatni a kiindulási koncentrációhoz képest. Ezt a megfigyelést támasztja alá, hogy a kioldási vizsgálatok alapján kiszámítva a rétegben lévő színezék koncentrációját azt az eredményt kapjuk, hogy a színezék megközelítőleg 1000-szer nagyobb koncentrációban található a rétegben, mint a kiindulási oldatban. A rétegekben valamint a kiindulási oldatokban mért abszorbancia maximum értékek azonos hullámhossznál jelentek meg, illetve az eltérés legfeljebb pár nm volt.

A következő alfejezetekben az inkubálást befolyásoló körülmények (inkubáló oldat töménysége, inkubálás ideje, az inkubáló oldat kémhatása, az inkubáló közeg polaritása) vizsgálatainak eredményeit mutatom be.

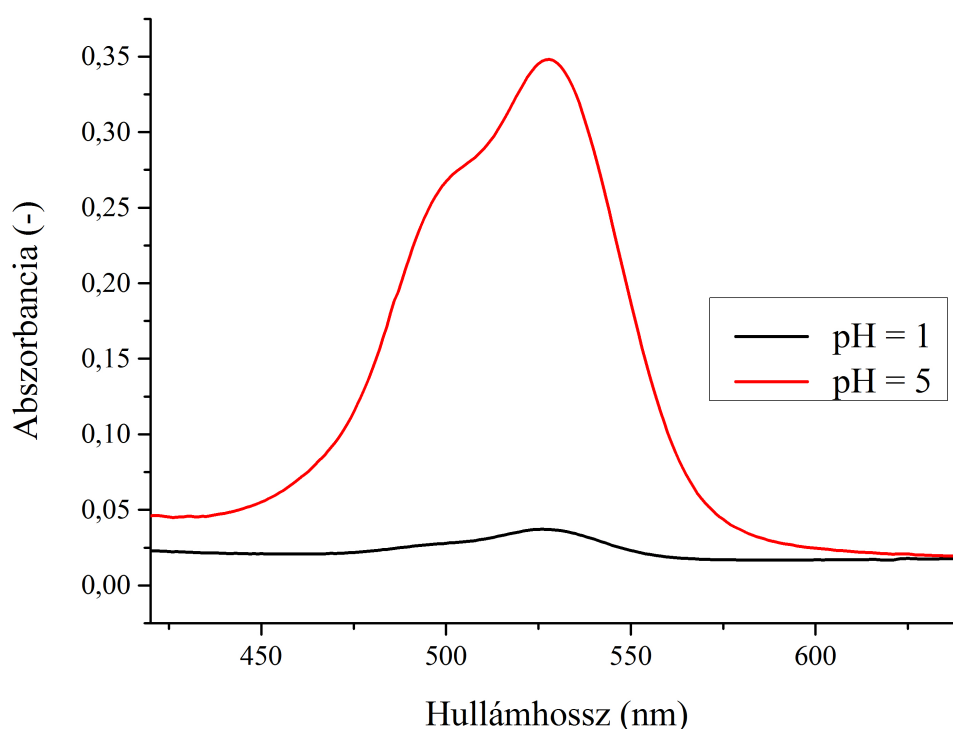


4.3. ábra. Balról jobbra haladva: az inkubálás során használt Rodamin 6G színezék vizes oldata, az inkubált pórusos szilikarétegek üveg hordozón, valamint a színezék leadásának vizsgálata.

4.2.1. Inkubálás közegének változtatása

Az inkubálási vizsgálatokat a Rodamin 6G desztillált vizes oldatából végeztem, mely a fent leírt hatóanyag feldúsulást eredményezte a pórusos szilikarétegben. Korábban is megfigyeltem [52] és az alábbi eredmények alapján is látszik, hogy az alkalmazott 10^{-3} és 10^{-4} M-os oldatok esetében hasonlóak a tapasztalatok. Az inkubáló oldat töménységének változtatása csak kvalitatív eltérést eredményez: a rétegek abszorbancia maximuma minden esetben kisebb volt 10^{-4} M-os oldatból való inkubálás esetén.

Az inkubálást azonos módon, de a kationos színezék 1-es pH-jú oldatából elvégezve a korábbiaktól teljesen eltérően, alig észrevehetően piros színű mintát kaptam. A rétegek abszorbancia spektrumát felvéve is szembeötlő a különbség (4.4. ábra). Az inkubálás eredményessége kvantitatíve is összehasonlítható (4.2. táblázat) a két különböző vizsgált pH-n: az inkubálási közeg pH-ját 5-ről 1-re csökkentve a párhuzamos minták abszorbancia maximum értékében közel 90%-os csökkenését figyelhetünk meg.



4.4. ábra. Savas (pH = 1) és desztillált vizes (pH = 5) Rodamin 6G oldatból történő inkubálás eredménye. Az ábrán a leöblített, majd szárított rétegek jellemző abszorbancia spektruma látható. (A színezék oldat koncentrációja 10^{-4} M volt minden esetben.)

	Réteg abszorbanciája	Százalékos arány (%)
pH = 5	$0,341 \pm 0,010$	100
pH = 1	$0,042 \pm 0,007$	12

4.2. táblázat. Savas (pH = 1) és desztillált vizes (pH = 5) Rodamin 6G oldatból történő inkubálás eredménye. (A színezék oldat koncentrációja 10^{-4} M volt minden esetben.)

Pórusos szilikaréteg inkubálását azonos módon elvégeztem a színezék abszolút etanolos oldatából is, mely során a savas közegből való inkubáláshoz hasonlóan nem sikerült szemmel láthat mértékben inkubálni a mintákat.

Az irodalomból jól ismert [53], hogy pórusos szilika felülete 5-ös pH-jú közegben negatívan töltött, míg a Rodamin 6G színezékmolekulák pozitív töltéssel rendelkeznek, így elektrosztatikus kölcsönhatás jöhet létre a szilika és a színezékmolekulák között, mely adszorpcióhoz vezet. Ha az inkubálási közeg pH-ját lecsökkentjük 1-re, azzal a pórusos szilika felületét áttöltjük (pH $\approx$ 2,7-nél a szilika felülete elektromosan semleges [54]) és így az a színezékmolekulákat taszítani fogja. A pórusos szilika hidroxil csoportjai etanolos közegben sem tudnak deprotonálódni, valamint ebben a közegben a színezékmolekulák

és a kísérő kloridionok disszociációja is gátolt. Ez magyarázza, hogy miért tapasztaltunk csökkenést 1-es pH-n, illetve etanolos közegből való inkubálás esetén. A pH változtatása során megfigyelt abszorbanca maximum csökkenésének mértéke - mely szabad szemmel megfigyelve is igen látványos - valamint a korábban tárgyalt, pórusokban történő színezék feldúsulás az elektrosztatikus kölcsönhatás és az adszorpció inkubálási folyamatban játszott kiemelkedően fontos szerepére mutatnak rá.

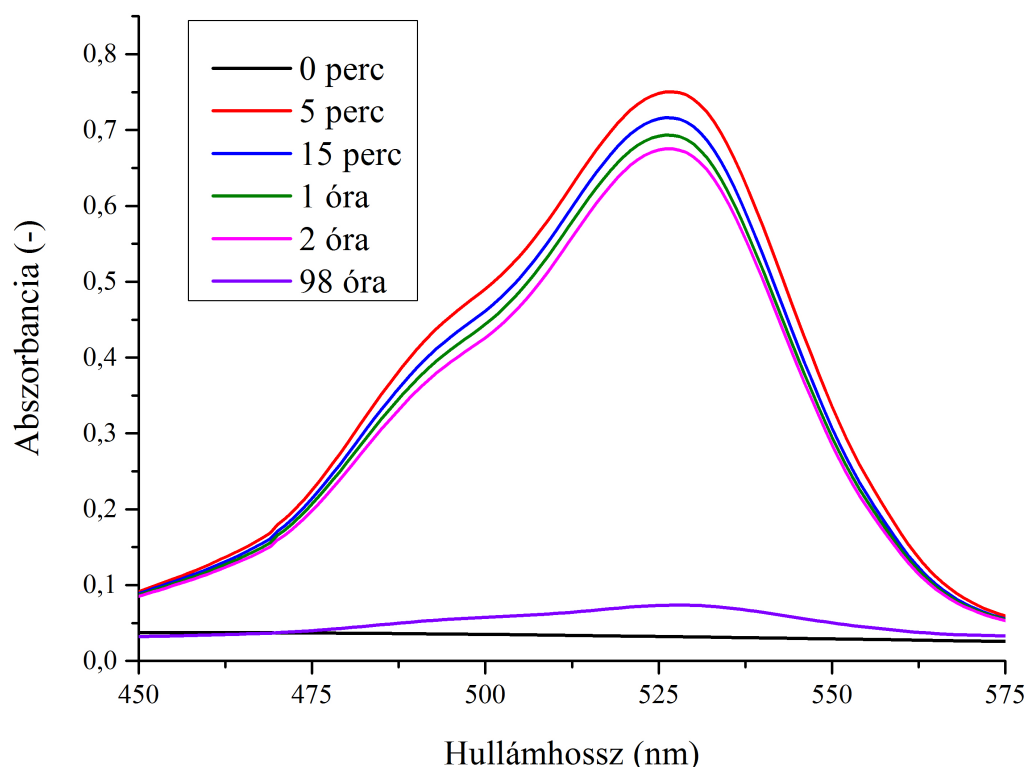
4.2.2. Inkubálási idő hatása

A szervesetlen pórusos bevonat inkubálását 10^{-3} M-os oldatból különböző állásidők mellett (azonos bemártási sebesség mellett) végeztem párhuzamos mintákon. Az állásidő 5 perc és 18 óra közötti változtatásával eltérő mennyiségű színezéket sikerült a pórusrendszerbe juttatni. A részletes eredményeket a 4.3. táblázat tartalmazza, melyből az látszik, hogy az inkubálási idő növelésével a rétegek abszorbanca maximumának értéke csökken. Azaz az állásidő növelésével egyre kevesebb modellhatóanyag inkubálható a pórusokba.

Bemártás sebessége (mm/perc)	Állásidő	Réteg abszorbanciája
10	5 perc	$0,75 \pm 0,03$
10	1 óra	$0,66 \pm 0,01$
10	6 óra	$0,63 \pm 0,07$
10	18 óra	$0,51 \pm 0,09$

4.3. táblázat. Pórusos szilika vékonyrétegek különböző ideig történő inkubálás azonos bemártási sebesség esetén. (A színezék oldat koncentrációja 10^{-3} M volt minden esetben.)

Egy újabb kísérlet során a pórusos szilika vékonyréteg spektrumát (két párhuzamos minta esetén is) az inkubálás során bizonyos időközönként felvéve a fentieket alátámasztó eredményt kaptam. A 4.5. ábrán jól látható, hogyan csökken a minta Rodamin 6G tartalma az inkubálás során, 98 óra alatt akár a kiindulási abszorbanca érték század részére.



4.5. ábra. Pórusos szilikaréteg abszorbanca spektruma az inkubálás után eltelt különböző időközönként 0 perc és 98 óra időintervallumban. (A színezék oldat koncentrációja 10^{-3} M volt minden esetben.)

Az inkubált hatóanyag feldúsulása, majd mennyiségének hosszabb idő alatt történő csökkenése rámutat, hogy a rendszer nincsen egyensúlyban. Ezt más templátanyaggal képzett pórusrendszer esetében is hasonlóan tapasztaltam, ami arra utal, hogy a jelenség a pórusos szilikára jellemző. A megfigyelt komplex jelenség feltehetőleg a kapillaritás és az adszorpció együttes hatásának következménye. Az eredmények a pórusos szilikaréteg mélyebb megismerését jelentősen segítik és rámutatnak az ionos kölcsönhatás fontos szerepére a hatóanyag feldúsulásában valamint, hogy hatékony inkubálás eléréséhez nem érdemes hosszú állásidőt alkalmazni. Azonban az inkubálás során lejátszódó folyamatok még nem teljesen ismertek és további részletes kutatást kívánnak.

4.2.3. Az inkubálás hajtóereje: kapillaritás és adszorpció

A kapillaritásnak a folyadékközeg üres pórusrendszerének gyors kitöltésében fontos szerepe kell, hogy legyen, hiszen az inkubálás során 2,8-2,9 nm-es átmérőjű [53, 55] pórusokba juttatjuk be a modellhatóanyagot folyadék közegből. Különböző vizsgálatokkal a kapillaritás és a diffúzió révén megvalósuló adszorpció szerepéről kívántam új ismereteket szerezni. Ebben a részben ezeknek az eredményeiről számolok be.

A kapillárisok, azaz a pórusrendszer megtöltéséhez a folyadéknak nedvesítenie kell a felületet, melyhez idő szükséges. Ha erre nem adunk időt, azaz az inkubálást igen nagy sebességgel végezzük, akkor jelentősen csökkenhet az inkubálás hatékonysága [52]. Több párhuzamos mintával végzett kísérletben 10, illetve 200 mm/perc sebességgel végeztem az inkubálást, mely eredményét a 4.4. táblázat tartalmazza. Ez alapján megfogalmazható, hogy az inkubálás során a bemártás sebességének nem jelentős, a korábban feltételezettnél kisebb a szerepe. A kapillaritással kapcsolatban ebből csak az következik, hogy a spontán nedvesedés a legnagyobb vizsgált sebességnél is gyorsabban végbemehet.

Bemártás sebessége (mm/perc)	Állásidő	Réteg abszorbananciája
10	5 perc	$0,67 \pm 0,04$
200	5 perc	$0,69 \pm 0,03$

4.4. táblázat. Pórusos szilika vékonyrétegek különböző sebességgel történő inkubálása azonos állásidő esetén. (A színezék oldat koncentrációja 10^{-3} M volt minden esetben.)

A fenti módon leírt, szokásos módon inkubált pórusos szilikarétegek, valamint inkubálás előtt desztillált vízbe mártott, majd ehhez injektált Rodamin 6G oldatból inkubált rétegek abszorbananciáját mutatja az abszorbanancia maximumon a 4.5. táblázat.

	Réteg abszorbananciája	Százalékos arány (%)
Színezék oldatból	$0,34 \pm 0,01$	100
Színezék injektálása	$0,27 \pm 0,04$	79

4.5. táblázat. Inkubálás száraz minta színezék oldatba való mártásával, valamint desztillált vízbe mártott réteghez színezék oldat injektálásával. (A színezék oldat végső koncentrációja 10^{-4} M, a bemártás sebessége 10 mm/perc, az inkubálás ideje 1 perc volt minden esetben.)

Abban az esetben, mikor inkubálás előtt a mintát vízbe mártottam a színezék csak diffúzió útján juthatott be a pórusrendszerbe, melynek hajtóereje csak a koncentrációki-egyenlítődés, valamint az elektrosztatikus kölcsönhatás (mely a negatív felületi töltésekkel rendelkező szilikától ered) lehet. Ezzel szemben a színezék oldatból közvetlenül való inkubálás során a hatóanyag a kapilláris felszívás során is bejuthat a pórusrendszerbe. Mikor ez utóbbi hatás nem érvényesülhetett, akkor 20%-al kisebb abszorbanancia értékeket mértem, ami rámutat a kapilláris felszívás szerepére a színezék pórusrendszerbe való jutása során.

A fenti eredmények alapján, mind a diffúzióknak, mind a kapillaritásnak megvan a fontos szerepe a hatóanyag inkubálásában és annak feldúsulásában, azonban a legjelentősebb hatása a kationos színezékmolekulák és a negatív töltéssel rendelkező szilika között fellépő elektrosztatikus kölcsönhatásnak van.

Mindennek praktikus szempontból az eredménye az, hogy az inkubálást a színezék minél töményebb oldatából, desztillált vizes közegben, közepes (10-100 mm/perc) sebességgel és rövid (1-5 perc) állásidővel érdemes végezni.

4.3. Modellhatóanyag-leadás kinetikája

A modellhatóanyag-leadás kinetikájának tanulmányozása során az inkubált pórusos szilikarétegből kiáramlott színezék mennyiségét vizsgáltam az idő függvényében. A vizsgálatokat bevonat nélküli pórusos szilikával, illetve a szilikára képzett különböző polimer bevonatokkal együtt is elvégeztem.

Az inkubált pórusos szilikára való polimer réteg képzése közben a színezék egy részének kiáramlása volt szabad szemmel is megfigyelhető. E miatt érdemes a rétegképzést a lehetőségekhez mérten minél nagyobb sebességgel végezni. A kioldási vizsgálatok során szabad szemmel is látható volt, ahogyan percek, órák alatt a réteg színének intenzitás egyre csökkent és az oldat színe egyre erőteljesebb lett. A Rodamin 6G meglehetősen kis (10^{-7} , 10^{-8} M) koncentrációban is látható, valamint UV-Vis spektroszkópiával kimutatható volt. Az oldatok időközönként felvett abszorbancia értékei alapján határoztam meg a százalékos kioldási értékeket (ezzel feltételezve, hogy az oldatok abszorbancia maximumának értéke a színezék mennyiségével arányos). 100%-nak minden esetben több napos (legtöbb esetben több mint egy hetes) kioldási idő után felvett értéket tekintettem, mikor a mért abszorbancia értékek már telítésbe hajlottak (és már csak mérési hibán belül változtak).

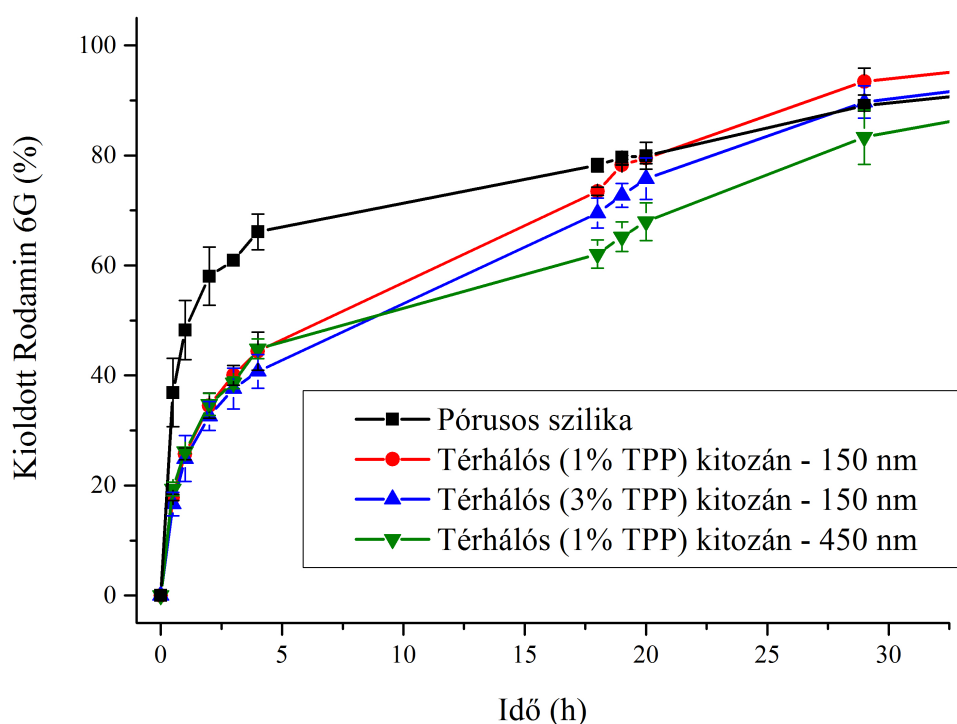
4.3.1. Kioldási vizsgálat puffer oldatban

7,4-es pH-jú puffer oldatban vizsgáltam ionosan (TPP-al) térhálósított kitozánbevonatok hatását a színezék leadására a bevonat nélküli pórusos szilikához képest. A 4.6. ábrán megfigyelhető, hogy a polimerbevonat nélküli mintából 5 óra alatt a pár perc alatt inkubált színezék mennyiségének kevesebb, mint 70%-a távozott el. Tehát önmagában a pórusos szilika is elnyújtott hatóanyag-leadásra ad lehetőséget. Ennek magyarázata elsősorban az inkubálási vizsgálatok során már tárgyalt ionos kölcsönhatás lehet.

Az is kijelenthető az eredmények alapján, hogy a hatóanyag visszatartását növelhetjük térhálós kitozánbevonat alkalmazásával: bevonat nélkül 5 óra alatt 70%-a, míg térhálós bevonattal csak 40%-a áramlott ki a modellhatóanyag. (A hatóanyag-leadás térhálósítatlan kitozánréteggel is befolyásolható, de sokkal kisebb mértékben, mint a térhálós bevonatokkal. Ezt már korábban is tapasztaltam [52], ezért a továbbiakban csak a térhálós bevonatok hatását vizsgálom.)

Ha a 4.6. ábrán a 20 órához tartozó pontokat tekintjük, akkor az is megfigyelhető, hogy a térhálósítószer töménységének, valamint a kitozánbevonat vastagságának növelésével a

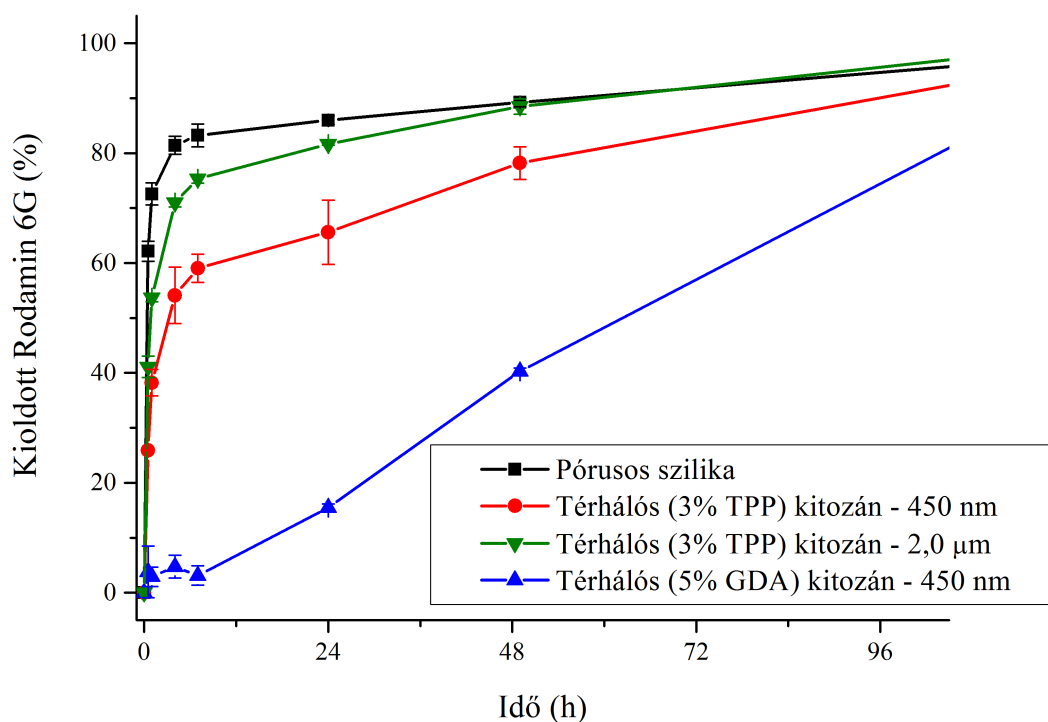
visszatartó hatás tovább növelhető.



4.6. ábra. Modellhatóanyag-leadási vizsgálat ionosan (TPP-al) térhálósított kitozánréteggel bevont pórusos szilikából. A kioldás közege foszfát puffer (pH = 7,4) volt.

A 4.7. ábra a különböző módon térhálósított kitozánbevonatok modellhatóanyag-leadásra való hatását mutatja. Az ionosan (TPP-al) térhálósított kitozánréteg hatását már korábban is láthattuk. Ebben az esetben azonban egy jóval vastagabb, 2 μm -es térhálós kitozánréteget is vizsgáltam. A tapasztalat, hogy a vékonyabb réteg nagyobb mértékű visszatartó hatást mutat, a korábbi eredményekkel ellentétesnek tűnhet. Megjegyzendő azonban, hogy a térhálósításhoz a TPP molekulaionoknak be kell diffundálni a rétegbe, mely időt vesz igénybe. Egy vékony, 150-450 nm-es bevonat esetén ehhez feltehetőleg igen kevés idő is elegendő. Az igen vastag bevonatokat is csak 10 percre helyeztem a térhálósító oldatba. A 2 μm -es réteg esetében ez az idő feltehetőleg nem volt elegendő az egyenletes és maximális mértékű térhálósodáshoz. Ez rámutat a térhálósítási körülmények optimalizálásának fontosságára.

A 4.7. ábra továbbá jól láthatóan mutatja, hogy a kovalensen (GDA-del) térhálósított kitozánbevonat segítségével érhető el a legnagyobb mértékű elnyújtott modellhatóanyag-leadás. A kovalensen térhálósított bevonatot tartalmazó minta esetében 2 nap alatt is csak a 40%-a áramlott ki az inkubált modellhatóanyag.



4.7. ábra. Modellhatóanyag-leadási vizsgálat ionosan (TPP-al), illetve kovalensen (GDA-del) térhálósított kitozánréteggel bevont pórusos szilikából. A kioldás közege foszfát puffer ($\text{pH} = 7,4$) volt.

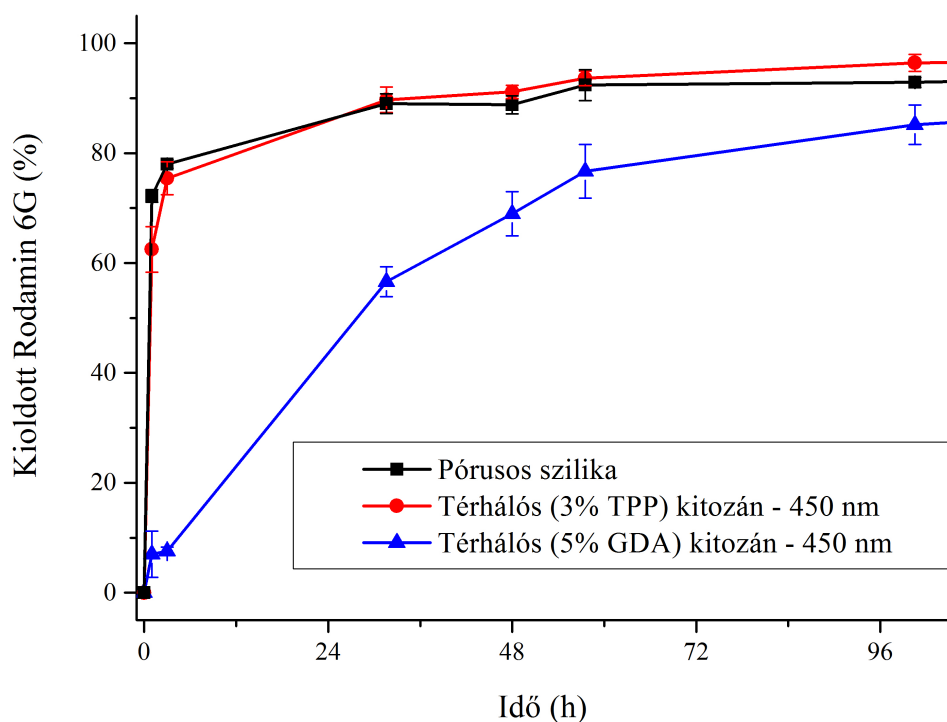
4.3.2. Kioldási vizsgálat savas, illetve lúgos közegben

Modellhatóanyag-leadási vizsgálatokat savas ($\text{pH} = 1$), illetve lúgos ($\text{pH} = 13$) közegben is végeztem a kitozánbevonatok rezponzivitásának megismerése végett.

A savas közegben végzett kioldás eredményét a 4.8. ábra mutatja. Megfigyelhető, hogy az ionosan térhálósított bevonat puffer oldatban megfigyelt gátló hatása savas közegben gyakorlatilag teljesen eltűnik. Ennek magyarázata, hogy 1-es pH -n a térhálósítószer anionos molekulái protonálódnak és már nem tudják összetartani ionos kölcsönhatással a kitozán protonált, pozitív töltésű amino csoportjait. Ezáltal a térháló gyakorlatilag megszűnik, a kitozán savas közegben igen könnyen feloldódik. Így a bevonat természetesen elveszti hatását. Tehát az ionosan térhálósított kitozánbevonat modellhatóanyag-leadást gátló hatásának pH -ra való érzékenységét figyelhetjük meg, ami igen hasznos lehet a szervezetben történő célzott hatóanyag-leadás elérésében.

Kovalensen térhálósított bevonattal savas közegben is elnyújtott modellhatóanyag-leadás érhető el, azonban a visszatartás mértéke a semleges oldatban vizsgálthoz képest csökken. Ebben jelentős szerepe lehet a pórusos szilika alacsony pH -n történő áttöltésének, mely azonban feltehetőleg csak lassabban tud megtörténni, mivel a savas közegnek át kell

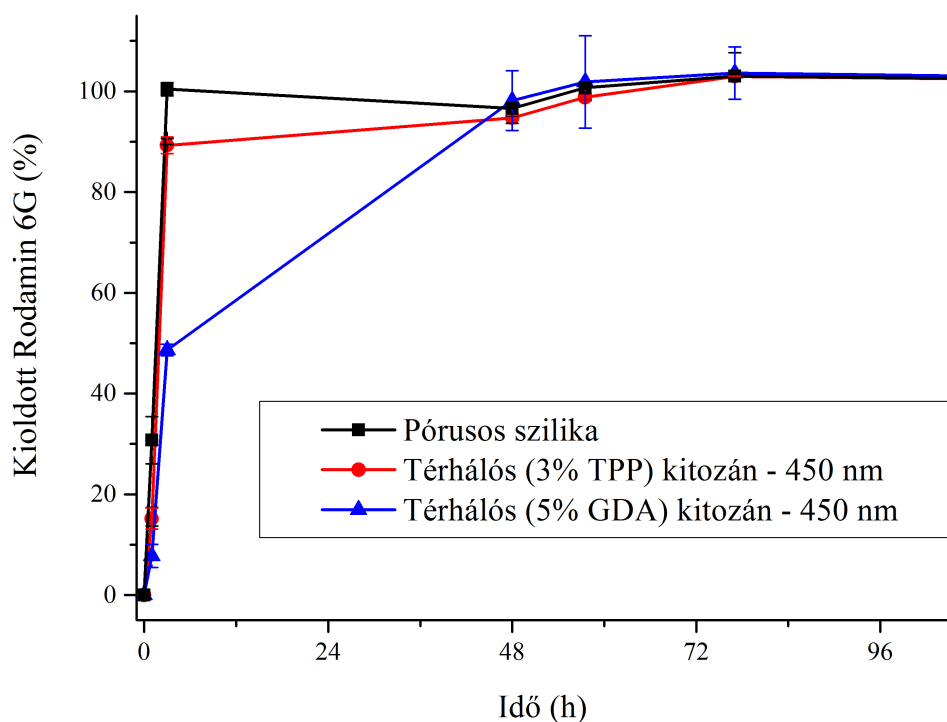
diffundálnia a térhálós rétegen és be kell jutnia a pórusrendszerbe.



4.8. ábra. Savas közegben ($\text{pH} = 1$) vizsgált modellhatóanyag-leadás ionosan (TPP-al), illetve kovalensen (GDA-del) térhálósított kitozánréteggel bevont pórusos szilikából.

Lúgos közegben végzett kioldási vizsgálatok esetén az előbbihez hasonló eredményeket figyelhetünk meg. A 4.9. ábra mutatja, hogy az ionosan térhálósított réteg érzékeny a lúgos közegre is, ahol szintén elveszti modellhatóanyag-leadást gátló hatását. Ebben az esetben a kitozán korábban protonált amino-csoportjai deprotonálódnak, aminek következtében megszűnik az ionos kölcsönhatás és így a térháló is.

A kovalensen térhálósított bevonat eleinte gátolja a színezék kiáramlását, azonban azt tapasztaltam, hogy egy idő után az egész kitozánréteg leválik a pórusos szilika felületéről és ezáltal megszűnik a gátló hatás. Ennek következménye látható a 4.9. ábrán, melyen a közel 100%-os hatóanyag-leadás a korábbiakhoz képest jóval hamarabb történik meg.



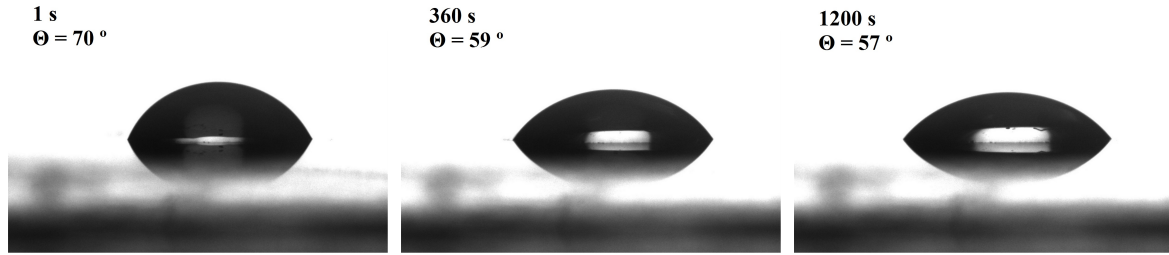
4.9. ábra. Lúgos közegben ($\text{pH} = 13$) vizsgált modellhatóanyag-leadás ionosan (TPP-al), illetve kovalensen (GDA-del) térhálósított kitozánréteggel bevont pórusos szilikából.

4.4. A kitozánbevonatok nedvesíthetősége

A peremszögméréseket kitozán, illetve térhálós kitozánrétegeken végeztem el, párhuzamosan a modellhatóanyag-leadási vizsgálatokkal, melyekben a kovalensen, illetve ionosan térhálósított kitozánrétegek visszatartó hatását vizsgáltam. Ezzel céлом a kioldási vizsgálatok eredményeinek értelmezése, a végbemenő folyamatok mélyebb megismerése volt.

4.4.1. Peremszögmérés pufferoldattal

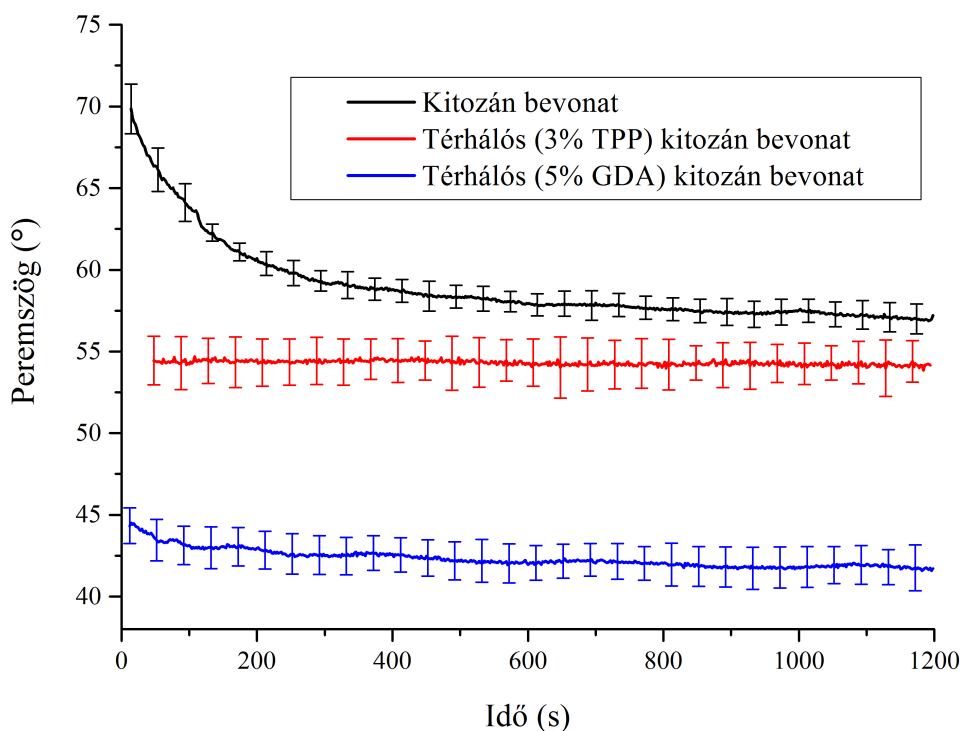
Nem térhálósított (natív) kitozánrétegre a modellhatóanyag-leadási vizsgálatok során is alkalmazott foszfát pufferoldat 10 μl -ét helyezve és azt időben monitorozva szabad szemmel is követhető peremszögcsökkenést figyeltem meg. Ezt a nedvesített felület növekedése, azaz a háromfázisú kontakt vonal elmozdulása kísérte. Ezek a változások figyelhetők meg a 4.10. ábrán. Egy idő után (kb. 10 perc) a kontaktvonal haladása lelassult majd megállt. Ezután már csak a csepp magasságának minimális változása volt megfigyelhető, ami nagyon kismértékű párolgásra utal.



4.10. ábra. Pufferoldatcsepp alakjának időbeni változása natív kitozánrétegen. A peremszög csökkenése, illetve a nedvesített felület növekedése figyelhető meg az idő teltével.

A peremszögmérést térhálós kitozánbevonatokon is elvégezve és a felvételeket kiértékelve a peremszög értékének időfüggését kaptam meg a különböző polimer bevonatok esetében, melyek a 4.11. ábrán láthatók. A legfelső görbén, ami a natív kitozánbevonathoz tartozik jól megfigyelhető a pufferoldat peremszögének csökkenése az eltelt idő növekedésével, amit a 4.10. ábra is szemléltet. A térhálósítás eredményeként a kitozánbevonatok peremszögének ilyen jellegű időfüggése minimálisra csökkent vagy teljesen eltűnt. Így összefüggést figyelhetünk meg a peremszögmérés és a modellhatóanyag-vizsgálatok eredményei között: a kitozánbevonat színezék leadást gátló hatása jelentősen megnő a térhálósítás során, mint ahogy a peremszögcsökkenés időfüggése is megváltozik a térhálósítással.

Az eredmények kvantitatív leírása végett a mért adatpontokra $\Theta = \Theta_e + A \cdot \exp(-t/T)$ egyenletű exponenciális görbét illesztettem, ahol a Θ a peremszöget Θ_e az egyensúlyi peremszöget, t az eltelt időt (független változó), míg A és T konstans paramétereket jelölnek. A kiindulási peremszöget a peremszög értékének $t = 0$ időpillanatban, az illesztett egyenlet alapján való kiszámításával határoztam meg. Az illesztések során a korrigált R^2 értéke minden esetben 0,99-nél nagyobb volt. A részletes eredmények a 4.6. táblázatban láthatók 2,0 μm vastag kitozánbevonat esetén. Jól látható a szám adatokra tekintve is, hogy a kitozánréteg esetén megfigyelhető 12 fokos peremszögcsökkenés a térhálósítás hatására gyakorlatilag teljesen eltűnik. Jóval vékonyabb, 310 nm-es és vastagabb 3,5 μm -es kitozánbevonatokon peremszögmérést végezve puffer oldattal hasonló eredményeket kaptam. Ez alapján kijelenthető, hogy az eredmények a polimer bevonat minőségére jellemzőek és azt a réteg vastagsága, illetve a hordozó nem befolyásolja.



4.11. ábra. Pufferoldat peremszögének időbeni változása térhálósított és natív kitozánrétegeken. A réteg vastagságától függetlenül a mérések hasonló görbéket eredményeztek.

	Kitozán	Térhálós kitozán (TPP)	Térhálós kitozán (GDA)
Kiindulási peremszög (°)	71 ± 4	55 ± 2	44 ± 2
Egyensúlyi peremszög (°)	59 ± 1	55 ± 1	42 ± 1
Peremszög csökkenés (°)	12	0	2

4.6. táblázat. Jellemző peremszög értékek térhálós, illetve natív, 2,0 μm vastag kitozánbevonatokon. A 310 nm és 3,5 μm vastagságú nagyon hasonló eredményeket adtak a mérések.

A peremszög időbeni változása kitozánbevonat esetén a folyadék-szilárd határfelületen lejátszódó folyamatoknak tudható be. A kitozánbevonat és a csepp érintkezésekor a vízmolekulák behatolnak a polimer rétegbe, a polimer réteg (felső része) megduzzad, a polimer szegmensek hidratálódnak és a poláris csoportok (elsősorban amino és hidroxil) hidrogén- valamint dipól-dipól kölcsönhatást alakítanak ki a vízmolekulákkal, ami a peremszög csökkenését eredményezheti. Ennek a folyamatnak a sebességét elsősorban a polimer szegmensek energetikailag kedvező helyzetbe fordulása, orientációs mozgása befolyásolhatja. Ebben az esetben ez az orientációs effektus a kialakult peremszög csök-

kenésének sebességét is szabályozza, amit megfigyeltünk a módosítatlan kitozánbevonat esetében.

A térhálósítással a polimer szegmensek mozgását korlátozzuk, valamint a vizes közegben történt térhálósítás során kialakult orientációs állapotot „fagyasztjuk be”. Ez magyarázhatja, hogy a kialakult merevebb szerkezetű polimeren a peremszögmérésnél már nem tapasztalunk jelentős peremszögcsökkenést, és a peremszögek alacsonyak.

A térhálós szerkezet következtében kialakult merevebb szerkezet, valamint a polimer szegmensek mobilitásának csökkenése a kitozánbevonat átjárhatóságának csökkenését is maga után vonja. Ez adhat magyarázatot a kitozánbevonat térhálósítással jelentősen megnövelt színezékleadást gátló hatására és így az összefüggésre a modellhatóanyag-leadási és nedvesítési kinetika között.

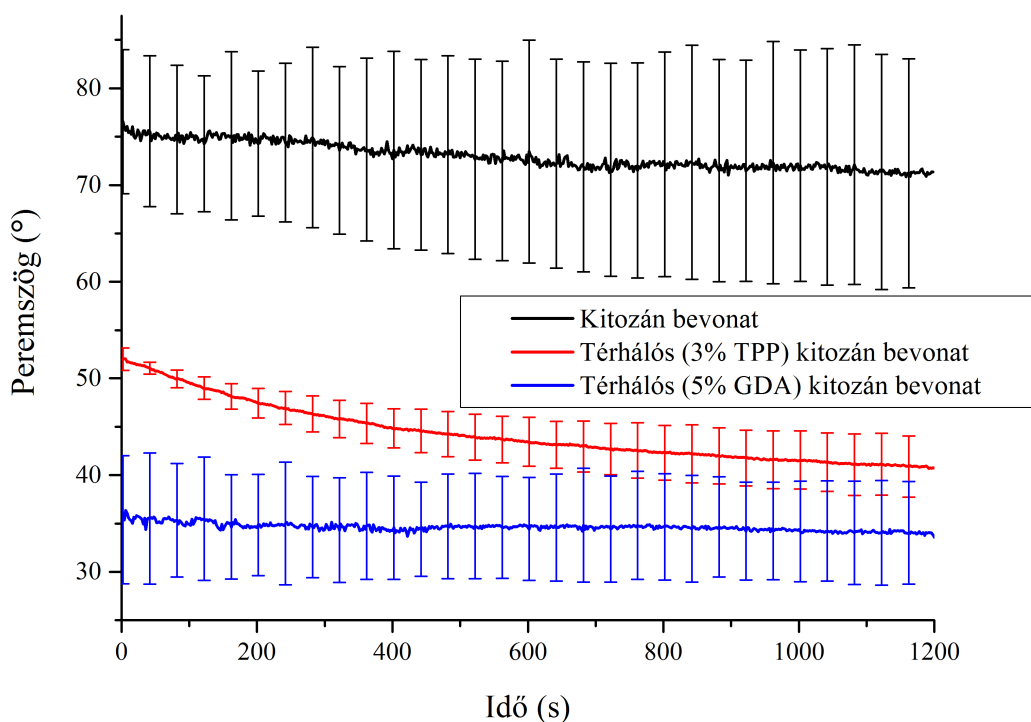
4.4.2. Peremszögmérés savas, lúgos közeg alkalmazásával

A kioldási vizsgálatokkal párhuzamosan a peremszögmérést is elvégeztem savas ($\text{pH} = 1$) és lúgos ($\text{pH} = 13$) közegekkel is. Különböző kitozánrétegeken a savas közegű csepp peremszögének időfüggését a 4.12. ábra mutatja, illetve a függvényillesztés során kapott kiindulási és egyensúlyi peremszög értékeket a 4.7. táblázat tartalmazza.

Savas közegben a kitozán oldódik, ezért a peremszögmérést csak igen nagy szórással tudtam elvégezni és mivel ebben az esetben már a fent leírt orientációs változások gyorsan végbemennek, ezért a peremszög időbeni csökkenése sem figyelhető meg. Mindamellet a peremszögek értékei az aminocsoportok savas közegben megvalósuló ionizálódása ellenére is inkább apoláris felszínre utalnak. Ennek értelmezése további vizsgálatokat igényel.

Az ionosan térhálósított bevonat esetében a pufferoldattal való vizsgálathoz képest megjelenik a peremszög időfüggése. Ezt jól magyarázza, hogy savas közeggel való érintkezés során a keresztkötések a TPP molekulák protonálódásával részben megszűnnek és a polimer szegmensek visszanyerik mobilitásuk, így a peremszög értéke csökkenhet a polimer szegmensek orientációjának köszönhetően, amihez a megfigyelés tartományába eső időre van szükség.

A kovalensen térhálósított bevonat esetében továbbra sem figyelhető meg jelentős peremszögcsökkenés, hiszen a savas közeg a kovalens térhálót nem módosítja. Mindez jó összhangban van a kioldási vizsgálatok eredményeivel, mikor is azt tapasztaltam, hogy savas közegben az ionosan térhálósított bevonatnak megszűnik, míg a kovalensen térhálósítottak megmarad a visszatartó hatása.



4.12. ábra. Savas oldat ($\text{pH} = 1$) peremszögének időbeni változása térhálósított és natív, 310 nm vastag kitozánbevonatokon.

	Kitozán	Térhálós kitozán (TPP)	Térhálós kitozán (GDA)
Kiindulási peremszög (°)	75 ± 8	52 ± 1	38 ± 8
Egyensúlyi peremszög (°)	74 ± 11	40 ± 3	37 ± 6
Peremszög csökkenés (°)	1	12	1

4.7. táblázat. Jellemző peremszög értékek térhálósított és módosítatlan, 310 nm vastag kitozánbevonatokon.

Lúgos közegben a kioldási vizsgálatoknál tapasztaltam, hogy egyik kitozánbevonat sem tudta igazán gátolni a színezék kiáramlását. Az ezzel párhuzamosan lúgos közeggel végzett peremszögmérést csak igen nagy szórással tudtam elvégezni, illetve nem hordoznak többletinformációt, így ezeket az eredményeket itt nem tárgyalom.

4.5. A kitozánbevonatok duzzadása

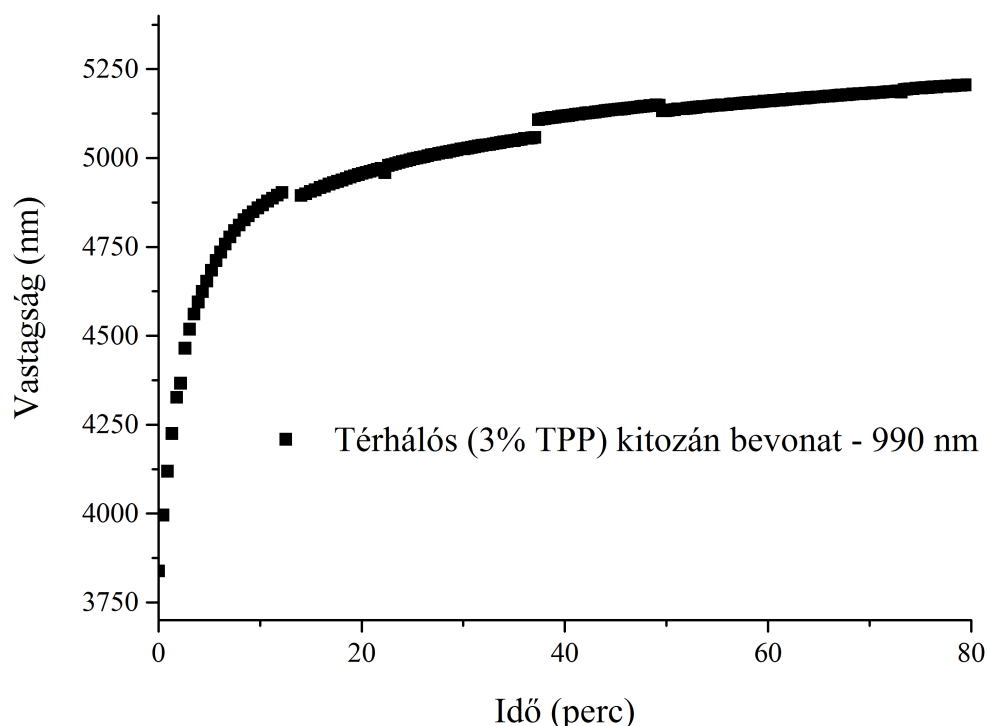
A spektroszkópai ellipszometriás duzzadásvizsgálatot pufferoldattal, folyadékcella alkalmazásával végeztem natív és térhálós kitozánbevonatokon. Próbaként szilícium hordozón

különböző mintákat mértem. Majd a biztató eredmények után üveg hordozón végeztem méréseket párhuzamos mintákkal a modellhatóanyag-leadási vizsgálatok során is alkalmazott, átlagosan 450 nm vastag kitozánbevonatokon, hogy ezzel a hatóanyag-leadás során a polimer bevonat tömbi részében végbemenő folyamatokra is következtetni tudjak.

Az egész mérhető hullámhossztartományban felvett ψ és Δ értékekre az optikai modell segítségével illesztve megkaptam a vastagság, illetve törésmutató értékeket. Ezt az *in-situ* mérés esetében a másodpercenként felvett spektrumokon elvégezve a vastagság, illetve a törésmutató időfüggéséhez jutottam. A száraz kitozánbevonatok átlagos törésmutatója üveg hordozón $1,516 \pm 0,007$ -nek adódott, ami jó egyezést mutat az UV-Vis spektroszkópiai módszerrel mért értékekkel. A vastagság értékek átlagosan a várakozásnak megfelelő 450 nm-es értéket mutatták. A kitozánréteg térképezése során azt is meg lehetett mutatni, hogy a vastagságban akár 100 nm-el eltérő eredményt is kaphatunk, ha nem azonos pontban végezzük a mérést. A vastagságnak ez a minta függőleges tengelye mentén való változása a rétegeképzés módjából fakad és minél kisebb töménységű kitozán oldat alkalmazásával, vékonyabb réteg képzésével jelentősen csökkenthető.

A 4.13. ábrán szilícium hordozón kialakított, 990 nm vastag, ionosan térhálósított kitozánbevonat vastagságának időfüggése látható az *in-situ* duzzadásvizsgálat eredményeként. Az *in-situ* mérés indítása előtt szükséges még az intenzitást, döntést beállítani folyadékkal együtt, ami egy-két percet vesz igénybe. Látható, hogy a minta ez alatt az idő alatt (a 0. perc elteltéig) nagyon jelentős mértékben megduzzadt, de még így is megfigyelhető, ahogy telítésbe hajlik a görbe. Ha a mérés során levegőbuborék jelenik meg a rendszerben akkor az szórni fogja a fényt és meghamisítja a mérést, ezért ilyenkor ezeket ki kell űzni. Ennek következményeként láthatók kisebb szakadások a görbén.

Az üveg hordozón, átlagosan 450 nm vastag bevonatokon végzett mérések esetében az *in-situ* mérés előkészítéséhez szükséges 1-2 perc alatt a duzzadás nagy része megtörtént és a vastagság növekedésének kb. 5%-át lehetett megfigyelni az ábrázolt görbéken. A mérési adatokra $d = h + (H - h) * t^n / (k^n - t^n)$ típusú függvényt illesztettem, ahol d a réteg vastagságát, H az egyensúlyi (végső) vastagságot, h a 0 percben mért vastagságot, t az *in-situ* mérés kezdetétől eltelt időt, k és n pedig konstans paramétereket jelölnek. A korrigált R^2 az illesztések során jellemzően 0,85 és 0,99 közötti értéket vett fel. H értékét összevetve a szárazon mért vastagsággal megkaptam az adott bevonatra jellemző duzzadásfokot. (Itt azzal a feltételezéssel élek, hogy a bevonat vastagságának változása arányos térfogatának változásával.) A különböző módon térhálósított kitozánrétegek átlagos duzzadásfokát a 4.8. táblázat tartalmazza.



4.13. ábra. 990 nm vastag, térhálósított (TPP) kitozánréteg *in-situ* ellipszometriás duzzadásvizsgálata pufferoldatban ($\text{pH} = 7,4$), szilícium hordozón.

Réteg	Átlagos duzzadásfok
Kitozán	$4,1 \pm 0,1$
Térhálós (3% TPP) kitozán	$6,3 \pm 0,2$
Térhálós (5% GDA) kitozán	$1,7 \pm 0,0$

4.8. táblázat. Ellipszometriai spektroszkópiával üveg hordozón mért *in-situ* duzzadásvizsgálat eredményei puffer oldatban ($\text{pH} = 7,4$), átlagosan 450 nm vastag natív, illetve térhálós kitozánbevonatokon.

A natív kitozánbevonat esetében a duzzadásfok 7,4-es pH-jú puffer oldatban 4,1-nek adódott. A kitozán nem oldódik fel ezen a pH-n, a polimer láncok közötti kölcsönhatások összetartják a bevonatot. Ilyen jelentős mértékű duzzadás esetén a rendszer transzporttulajdonságai a puffer oldathoz kerülnek közel (ráadásul igen gyorsan, 1-2 perc alatt), ami magyarázza, hogy miért nem gátolja a kitozánréteg jelentős mértékben a hatóanyagleadást.

A kovalensen térhálósított polimer réteg vastagsága csak 1,7-szeresére duzzadt a pufferoldat hatására, ami a natív kitozán duzzadásfokának kevesebb mint fele. A kovalens kötések által kialakított térhálós szerkezet meggátolja a polimer láncok ennél nagyobb mértékű egymástól való eltávolodását. Így a duzzadás során egy merevebb, szorosabb és

ezáltal kevésbé átjárható réteg képződik, ami a nedvesítési kinetika során tapasztaltakkal egybeesik és ami magyarázza a modellhatóanyag-leadás vizsgálatánál tapasztalt jelentős színezék visszatartó hatást.

Az ionosan térhálósított kitozánbevonatok esetében még a kitozánrétegnél is nagyobb mértékű duzzadást tapasztaltam. Ez a gélek duzzadását befolyásoló ozmotikus hatással magyarázható, mely hatást az ionosan térhálósított polimer esetében a bevonatban fellelhető magas ionkoncentráció növelhet. A magas duzzadásfok ellenére a kioldási vizsgálatok során az ionos térhálóval rendelkező rétegek visszatartó hatást mutattak. Ezt a nagy duzzadásfok ellenére, a peremszögmérés eredményei alapján feltételezett merevebb szerkezet magyarázhatja részben. Illetve a kationos színezék kiáramlását a bevonatban található nagy töltésszámú anionok is gátolhatják, amik jelenlétére a duzzadásvizsgálat is rávilágított.

5. fejezet

Összefoglalás

Pórusos szilika és kitozán vékonyrétegeket tartalmazó hibrid kettősréteget vizsgáltam munkám során hatóanyag-leadásra alkalmas modellrendszerként. A bevonatokat mártásos eljárással hoztam létre üveg hordozó felületére. Modellhatóanyagként UV-Vis spektroszkópiai módszerrel igen érzékenyen kimutatható kationos Rodamin 6G színezéket alkalmaztam. A vizsgálatok célja a hatóanyag-felvétel és -leadás különböző lépéseinek vizsgálata volt az alkalmazott hibrid rendszeren, hogy az abban rejlő lehetőségeket felderítsem, a végbemenő folyamatokról többet tudjak meg.

A kettősréteg összetevőit optikai módszerrel vizsgáltam és jellemeztem. A bevonatok minden esetben transzparenssek és UV-Vis spektroszkópiai módszerrel jól vizsgálhatóak voltak. A közel 150 nm vastag pórusos szilikarétegre sikeresen képeztem kitozán, illetve ionosan (TPP-al) és kovalensen (GDA-del) térhálósított kitozánbevonatokat a 310 nm-től egészen a 3,5 μm -ig terjedő vastagság tartományban.

A színezéknek a szilika vékonyréteg pórusrendszerébe való juttatását (inkubálását) desztillált vizes közegből végezve a modellhatóanyag szilikarétegben való közel ezerszeres feldúsulását tapasztaltam. A pH-t 1-re csökkentve vagy etanolos közeget alkalmazva az inkubálás eredményessége drasztikusan lecsökkent. Ez a kationos színezék és a negatív felületi töltéssel rendelkező szilika közötti elektrosztatikus kölcsönhatás (adszorpció) inkubálási folyamatban játszott kiemelten fontos szerepét bizonyítja. A kapillaritás szerepét is vizsgáltam, mely fontosnak bizonyult az inkubálás folyamatában, azonban a hatóanyag feldúsulásában ennek a mechanizmusnak kisebb rész jut.

A pórusos szilika Rodamin 6G oldatba mártásakor a színezék pórusos rétegbeli koncentrációja a feldúsulás után elkezd csökkenni és igen lassan, több nap alatt akár az inkubált réteg kezdeti abszorbanciájának század részére is csökkenhet. A megfigyelt komplex jelenség feltehetőleg a kapillaritás és az adszorpció együttes hatásának következménye.

A puffer oldatban (pH = 7,4) végzett modellhatóanyag-leadási vizsgálatok megmutatták, hogy TPP-al térhálósított kitozánréteggel szabályozható, elnyújtott hatóanyag-leadásra nyílik lehetőség. A térhálós réteg gátolja a színezék leadását, melynek mértéke szabályozható a réteg vastagságával és térhálósítási fokával.

GDA-del kovalensen térhálósított kitozánbevonat alkalmazása a hatóanyag-leadás korábbiakhoz képest jelentősen megnövelt mértékű gátlására ad lehetőséget. Az öt perc alatt inkubált színezék teljes mennyiségének két nap alatt is csak 40%-át adta le a modellrendszer.

A kioldási közeg pH-ját (jelentős mértékben) változtatva a vizsgálati eredményekből kiderült, hogy az ionosan térhálósított kitozánrétegek a pH minden irányú változtatására elvesztik színezékleadást gátló hatásukat. Ezzel szemben a kovalensen térhálósított rétegek ellenálltak a savas közegnek, lúgos közegben azonban elváltak a hordozótól. Így a kitozánbevonat rezponzivitását kihasználva, pH-tól függő hatóanyag-leadásra is lehetőséget ad a vizsgált kétrétegű rendszer. Megfelelően választott térhálósítószer alkalmazásával a rendszer lúgos illetve savas közegben, vagy csak lúgos közegben adja le nagy sebességgel az inkubált hatóanyagot.

A polimer bevonatban a kioldás közegével való érintkezéskor lejátszódó folyamatok mélyebb megismerésére különböző pH-jú folyadékcseppek peremszögének időfüggését vizsgáltam. A natív kitozánbevonat esetében a peremszög időbeni csökkenését figyeltem meg, amit térhálósítás után nem tapasztaltam. A peremszög időtől való függésére a polimer molekulák szegmenseinek duzzadás során való orientációjának időigénye adhat magyarázatot. A jelenség megszűnését a térhálósítás során „befagyasztott” orientáció, a polimer szegmensek mobilitásának csökkenése és a létrejövő merevebb szerkezet magyarázhatja. Ez utóbbi a polimer bevonat permeabilitásának csökkenését vonja maga után, ami a peremszögmérés és a kioldási vizsgálatok eredményei közötti összefüggésre világít rá. Megjegyzendő, hogy a GDA-del való térhálósítás hidrofilizálta a bevonatot, mely az élő mátrixban való alkalmazásnak kedvez. Savas közeg alkalmazása esetén az ionosan térhálósított réteg esetén is megjelenik a peremszög időfüggése, ami jó összhangban van a kioldási vizsgálatok során tapasztaltakkal és magyarázatokkal.

Végül *in-situ* spektroszkópai ellipszometriával duzzadásvizsgálatot végeztem a kitozánbevonatokon. A natív kitozán duzzadásfoka több, mint kétszerese volt a kovalensen térhálósított polimerének. Ez alátámasztja a merevebb, szorosabb szerkezet szerepét a hatóanyag-kiáramlás gátlásában. Az ionosan térhálósított kitozán duzzadásfokát nagyobbnak mértem, mint a térhálót nem tartalmazó kitozánét. Ezt a rétegben lévő ionkoncentráció magyarázhatja, amely szerepére a kationos színezék kiáramlásának gátlásában - a merevebb szerkezet mellett - szintén rávilágítanak a duzzadásvizsgálat eredményei.

A vizsgálatok a szilika-kitozán kettősréteg hatóanyag felvételének, leadásának és a leadás szabályozhatóságának mélyebb megismerését tették lehetővé. Az eredmények alapján az inkubálás és hatóanyag-leadás során végbemenő folyamatokat tártam fel. Ezen folyamatok ismerete bármilyen pórusos szilika, illetve kitozán alapú hatóanyag-leadó rendszer tervezését segítheti. A vizsgált hibrid bevonatrendszer rendkívül sok lehetőséget rejt, melyek alkalmazhatók lehetnek szabályozott hatóanyag-leadásban. Munkám következő

lépéseként megfelelően választott valódi hatóanyagok tárolását és leadását is vizsgálni fogom.

6. fejezet

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. Hórvölgyi Zoltánnak, aki a lehetőséget biztosította, hogy kutatásomat végezzem, akinek szakmai fejlődésemben rendkívül sokat köszönhetek és aki minden kérésemre és kérdésemre segítőkészen válaszolt.

Köszönettel tartozom konzulensemnek Kabainé Dr. Faix Mártának, aki figyelemmel kísérte kutatásomat, akivel mindig megbeszélhettem az aktuálisan felmerülő kérdéseimet és aki segített az eredményeket mindig új nézőpontból szemügyre venni.

Köszönet illeti Albert Emőkét és Mártonné Pakai Mártát akik a laborban minden felmerülő kérdésben végtelen kedvességgel a segítségemre voltak.

Köszönetet mondok Kotán Péternek a peremszögmérésekben végzett segítségéért, Nagy Norbertnek és Agócs Emilnek az ellipszometriai mérések során, valamint Dr. Hild Erzsébetnek az optikai mérések értékelésében nyújtott segítségéért.

Végül köszönet illeti a Kolloidkémia csoport minden egyes tagját, akik elősegítették kutatásomat.

Irodalomjegyzék

- [1] IMS Institute: Declining Medicine Use and Costs: For Better or Worse (2013). <http://www.imshealth.be/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnnextoid=5b21ee0a8e631410VgnVCM10000076192ca2RCRD>. 1
- [2] D. J. Brayden, *Controlled release technologies for drug delivery*, Drug Discovery Today, 8, 976-978 (2003). 1, 2.1
- [3] 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, 60, 1278-1288 (2008). 1, 2.1, 2.2, 2.2
- [4] A.K. Bajpai, K. S. Sandeep, S. Bhanu, S. Kankane, *Responsive polymers in controlled drug delivery*, Progress in Polymer Science, 33, 1088–1118 (2008). 1, 2.1
- [5] Q. He, J. Shi, F. Chen, M. Zhu, L. Zhang, *An anticancer drug delivery system based on surfactant-templated mesoporous silica nanoparticles*, Biomaterials 31, 1-12 (2010). 1, 2.4
- [6] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer, K. M. Shakesheff, *Polymeric Systems for Controlled Drug Release*, Chemical Reviews, 99, 3181-3198 (1999). 2.1
- [7] G. Acharya, K. Park, *Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents*, Advanced Drug Delivery Reviews, 58, 387– 401 (2006). 2.1
- [8] T. M. Aminabhavi, R. V. Kulkarni, A. R. Kulkarni, *Polymeric membranes*, Polymer News, 29, 214–218 (2004). 2.1
- [9] K. An, T. Hyeon, *Synthesis and biomedical applications of hollow nanostructures*, Nano Today, 4, 359—373 (2009). 2.1
- [10] T. Chandy, CP. Sharma, *Prostaglandin E1-immobilized poly(vinyl alcohol)-blended chitosan membranes: blood compatibility and permeability properties*, Journal of Applied Polymer Science 44, 2145–2156 (1992) . 2.1

- [11] 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, 1823–1828 (1992). 2.1
- [12] 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, 1955–66 (2002). 2.1
- [13] J. C. Wright, S. T. Leonard , C. L. Stevenson, J. C. Beck, G. Chen, R. M. Jao, P. A. Johnson, J. Leonard, R. J. Skowronski: *An in vivo/ in vitro comparison with a leuprolide osmotic implant for the treatment of prostate cancer*, Journal of Controlled Release, 75, 1–10 (2010). 2.1
- [14] C. L. Stevenson, Jr. J. T. Santini, R. Langer: *Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology*, Advanced Drug Delivery Reviews, 64, 1590–1602 (2012). 2.1
- [15] J. H. Prescott, S. Lipka, S. Baldwin, Jr. N. F. Sheppard, J. F. Maloney, J., Yomtov B. Coppeta1, M. A. Staples, Jr. J. T. Santini: *Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device*, Nature Biotechnology, 32, 437-438 (2006). 2.1
- [16] L. Nordquist, N. Roxhed, P. Griss, G. Stemme: *Novel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control: an initial comparison with subcutaneous administration*, Pharmaceutical Research, 24, 1381–1387 (2007). 2.1
- [17] 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, 193–198 (1999). 2.2
- [18] C-Y. Lai, B. G. Trewyn, D. M. Jeftinija, K. Jeftinija, S. Xu, S. Jeftinija, V. S.-Y. Lin: *A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules*, Journal of the American Chemical Society, 125, 4451-4459 (2003). 2.2, 2.2
- [19] S. Horikoshi, Y. Akao, T. Ogura, H. Sakai, M. Abe, N. Serpone: *On the stability of surfactant-free waer-in-oil emulsions and synthesis of hollow SiO2 nanospheres*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 372, 55-60 (2010). 2.2

- [20] I.-J. Fang, B. G. Trewyn: *Chapter three – Application of Mesoporous Silica Nanoparticles in Intracellular Delivery of Molecules and Proteins*, 508, 41–59 (2012). 2.2
- [21] Shun Tan, Qiuxia Wu, Jia Wang, Yanli Wang ↑, Xiaolei Liu, Keke Sui, Xiaoyong Deng, Haifang Wang, Minghong Wu: *Dynamic self-assembly synthesis and controlled release as drug vehicles of porous hollow silica nanoparticles*, Microporous and Mesoporous Materials, 142, 601–608 (2011). 2.2
- [22] 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, 212–220 (2012). 2.2
- [23] B. Söptei, P. Baranyai, A. L. Kovács, Z. Hórvölgyi: Preparation and characterization of Thioflavin T doped silica nanoparticles, Periodica Polytechnica Chemical Engineering, 53/2, 49–54 (2009). 2.2
- [24] B. Söptei, *Gyógyszerhatóanyag hordozó szilika nanorészecskék előállítása és jellemzése*, Diplomamunka, BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (2011). 2.2
- [25] 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, 66–71 (2001). 2.2
- [26] D. Zámbo, *Mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatok előállítása és jellemzése*, Szakdolgozat, BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (2010). 2.2, 3.2.2
- [27] M. Thanou, J. C. Verhoef, H. E. Junginger, *Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives*, Advanced Drug Delivery Reviews, 52, 117–26 (2001) . 2.3
- [28] 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, 51–63 (2010). 2.3
- [29] P. K. Dutta, J. Dutta, V. S. Tripathi, *Chitin and chitosane: Chemistry, properties and application*, Journal of Science & Industrial Research, 63, 20–31 (2004). 2.3
- [30] R. Harris, E. Lecumberri, I. Mateos-Aparicio, M. Mengibar, A. Heras, *Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from Ilex paraguariensis*, Carbohydrate Polymers, 84, 803–806 (2011). 2.3
- [31] 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, 915–921 (2010). 2.3

- [32] J. Berger, M. Reista, J. M. Mayera, O. Feltb, N.A. Peppasc, R. Gurny: *Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 57, 19–34 (2004). 2.3, 2.4
- [33] H. Peng, H. Xiong, J. Li, M. Xie, Y. Liu, C. Bai, L. Chen: *Vanillin cross-linked chitosan microspheres for controlled release of resveratrol*, Food Chemistry 121, 23–28 (2010). 2.3
- [34] K. C. Gupta, F. H. Jabrail: *Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres for controlled release of centchroman*, Carbohydrate Research, 342, 2244–2252 (2007). 2.3
- [35] C-C. Yang, C-C. Lin, J-W. Liao, S-K Yen: *Vancomycin–chitosan composite deposited on post porous hydroxyapatite coated Ti6Al4V implant for drug controlled release*, Materials Science and Engineering C, 33, 2203–2212 (2013). 2.3
- [36] K. Komlai, *Kitozán-zselatin hibrid filmek előállítása és tulajdonságai*, Szakdolgozat, BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (2010). 2.3
- [37] A. Jáksó, *Kitozán filmek térhálósítása ionos és nemionos molekulákkal*, Szakdolgozat, BME (2012). 2.3, 3.2.4
- [38] L. L. Hench and J. K. West: *The Sol-Gel Process*, Chemical Reviews, 90, 33-72 (1990). 2.4
- [39] C. J. Brinker, A. J. Hurd: Fundamentals of sol-gel dip-coating, Journal de Physique, 4, 1231-1242 (1994). 2.4
- [40] L. D. Landau and B. G. Levich: *Dragging of liquid by a moving plate*, Acta Physico-Chimica Sinica, 17, 42-54 (1942). 2.4, 4.1.2
- [41] Dip-Coating, AHK-Service.de, 2014 december 3. 2.5
- [42] S. Pevzner, O. Regev, R. Yerushalmi-Rozen, *Thin films of mesoporous silica: preparation and characterization*, Current Opinion in Colloid & Interface Science, 4, 420-427 (2000). 2.4
- [43] E. Volentiru, M. Nyári, G. Szabó, Z. Hórvölgyi, L. M. Mureşan: *Silica sol – gel protective coatings against corrosion of zinc substrates*, Periodica Polytechnica Chemical Engineering, 58, 61-66, (2014). 2.4
- [44] X. Wang, J. Shen, *Sol-gel derived durable antireflective coating for solar glass*, Journal of Sol-Gel Science and Technology, 53, 322-327 (2010). 2.4

- [45] A. Bearzotti, J.M. Bertolo, P. Innocenzi, P. Falcaro, E. Traversa: *Humidity sensors based on mesoporous silica thin films synthesised by block copolymers*, Journal of the European Ceramic Society, 24, 1969–1972 (2004). 2.4
- [46] N.A. Ivanovaa, A.B. Philipchenkob: *Superhydrophobic chitosan-based coatings for textile processing*. Applied Surface Science, 263, 783–787 (2012). 2.5
- [47] L. Boinovich, A. Emelyanenko: *A wetting experiment as a tool to study the physicochemical processes accompanying the contact of hydrophobic and superhydrophobic materials with aqueous media*, Advances in Colloid and Interface Science, 179–182, 133–141 (2012). 2.5
- [48] L. Boinovich, A. M. Emelyanenko, A. S. Pashinin: *Analysis of Long-Term Durability of Superhydrophobic Properties under Continuous Contact with Water*, Applied Materials & Interfaces, 2, 1754–1758 (2010). 2.5
- [49] Shu, X.Z., Zhu K.J.: *The influence of multivalent phosphate structure on the properties of ionically cross-linked chitosan films for controlled drug release*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 54, 235–243 (2002). 3.2.4
- [50] E. Hild, A. Deák, L. Naszályi, Ö. Seps, N. Ábrahám, Z. Hórvölgyi, Journal of Optics A: Pure and Applied Optics, 9, 920–930 (2007). 3.2.5
- [51] Á. Detrich, E. Hild, N. Nagy, E. Volentiru, Z. Hórvölgyi, *Combined Langmuir–Blodgett and sol-gel coatings*, Thin Solid Films 520, 2537–2544 (2012). 3.2.5
- [52] M. Dabóczi, *Szabályozott hatóanyag-leadásra alkalmas pórusos szilika alapú modellrendszer fejlesztése*, Szakdolgozat, BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (2013). 4.1.2, 4.1.2, 4.2.1, 4.2.3, 4.3.1
- [53] Y. Y. Kievsky, B. Carey, S. Naik, N. Mangan, D. Ben-Avraham, I. Sokolov: *Dynamics of molecular diffusion of rhodamine 6G in silica nanochannels*, The Journal of Chemical Physics, 128, 151102 (2008) . 4.2.1, 4.2.3
- [54] J. F. Cardenas: *Surface charge of silica determined using X-ray photoelectron spectroscopy*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 252, 213–219 (2005). 4.2.1
- [55] D. Zámbo, *Megnövelt fényáteresztésű, pórusos szilika szol-gél bevonatok*, Diplomamunka, BME, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (2013). 4.2.3