

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

GYÖRGY CSILLA

Hiperelágazásos poliglicidol alapú poliuretán térhálók mint hatóanyag- leadó mátrixok

Kasza György, tudományos munkatárs
MTA TTK AKI Polimer Kémiai Csoport
és

Iván Béla, egyetemi magántanár
ELTE TTK Kémia Intézet, Szerves Kémiai Tanszék
MTA TTK AKI Polimer Kémiai Csoport



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———
——— Természettudományi Kar ———
—— Budapest, 2014 —

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Kasza György tudományos munkatársnak és Iván Bélának, az MTA levelező tagjának, az ELTE TTK Kémiai Intézet Szerves Kémiai Tanszék egyetemi magántanárának támogatásukért, hasznos szakmai tanácsaikért és útmutatásaikért.

Köszönettel tartozom az MTA TTK Anyag- és Környezatkémiai Intézetének, hogy munkámat lehetővé tették és támogatták.

Köszönetet szeretnék mondani az MTA TTK AKI Polimer Kémiai Csoport dolgozóinak, elsősorban Osváth Zsófiának az UV mérések során nyújtott segítségével.

Végül, köszönettel tartozom Dr. Jalsovszky István egyetemi docensnek az NMR mérések során nyújtott segítségével.

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Új típusú gyógyszerhordozó rendszerek	3
2.1.1. Polimer alapú hatóanyag-hordozó rendszerek.....	3
2.2. A hidrogélek.....	4
2.2.1. A hidrogélek csoportosítása	4
2.2.2. A hidrogélek tulajdonságai.....	4
2.2.3. A hidrogélek felhasználása.....	5
2.3. A hiperlagazásos poliglicidol előállítása	6
2.3.1. Hiperlagazásos poliglicidol alapú hidrogélek.....	8
2.4. A poliuretánok.....	9
2.4.1. A poliuretánok előállítása.....	10
3. Munkám célkitűzései.....	12
4. Kísérleti rész	13
4.1. Felhasznált anyagok	13
4.2. Alkalmazott módszerek.....	14
4.2.1. A hiperlagazásos poliglicidol szintézise	14
4.2.2. Hiperlagazásos poliglicidol alapú poliuretán térhálók szintézise	15
4.2.3. Hiperlagazásos poliglicidol alapú poliuretán kotérhálók szintézise	16
4.3. Vizsgálati módszerek	17
4.3.1. A gélpermeációs kromatográfia	17
4.3.2. ¹ H-NMR spektroszkópia	18
4.3.3. Duzzadási vizsgálatok	18
4.3.4. Hatóanyag- felvételi illetve leadási vizsgálatok	19
5. Eredmények és értékelésük	21
5.1. Hiperlagazásos poliglicidol előállítása anilin iniciátorral	21
5.2. A térhálók, kotérhálók szintézise	25
5.3. A térhálók duzzadási kinetikájának vizsgálata során kapott eredmények	26
5.3.1. A HbPG-HDI térhálók duzzadási kinetikája	26
5.3.2. A kotérhálók duzzadási kinetikája.....	31
5.4. A térhálók által felvett hatóanyag mennyiségének meghatározása.....	35
5.5. A térhálók hatóanyag-leadásának idő függése	36
6. Összefoglalás	39
7. Irodalomjegyzék	40

1. Bevezetés

A polimerek olyan makromolekulák, amelyek kovalens kötésekkel összekapcsolt ismétlődő egységekből, monomerekből épülnek fel. Tulajdonságaik igen széles skálán változtathatók, így mind a természetes, mind pedig szintetikus változataik nélkülözhetetlen szerepet játszanak a mindennapi életünkben.

Előnyös adottságaik között megemlíthető kis sűrűségük, korrózióállóságuk, alacsony előállítási költségük és könnyű feldolgozhatóságuk, mindezek nagyban hozzájárultak a polimerek széleskörű elterjedéséhez.

A természetes vagy más néven biopolimerek építik fel élővilágunkat, részt vesznek élettani folyamataink irányításában, szabályozásában. A tudomány fejlődésének köszönhetően, napjainkban a szintetikus polimerek gyógyászatban történő alkalmazása is lehetővé vált. Ezek a makromolekulák nagymértékű biokompatibilitással rendelkeznek, amely tulajdonság alkalmassá teszi őket az élő szervezetben történő alkalmazásra.

Szerkezetük alapján megkülönböztetünk lineáris-, elágazó-, illetve térhálós makromolekulákat. Az elmúlt huszonöt évben egyre inkább előtérbe került az elágazó szerkezetű polimerek előállítása, tulajdonságainak vizsgálata, mivel jellegzetes struktúrájuk miatt egyedi fizikai és kémiai tulajdonságokkal bírnak. Az elágazó polimereknek két fő típusa van, a dendrimerek és a hiperelágazós makromolekulák. A hiperelágazós polimerek növekvő jelentőségének oka, hogy egylépéses eljárással AB_n típusú multifunkciós monomerből könnyedén előállíthatók, így az ipari méretű szintézisük gazdaságilag kedvezőbb, mint a dendrimer típusú molekuláké, amelyeknek előállítására csak több lépéses bonyolult reakciók ismertek, melyekhez időigényes, költséges elválasztási és tisztítási procedúrák szükségesek [1].

Ilyen hiperelágazós szerkezettel bíró makromolekula az általam is tanulmányozott hiperelágazós poliglicidol (HbPG), amely egy biokompatibilis poliéter-poliol a lineáris polietilén-glikol (PEG) elágazó szerkezetű analógja.

Ma az orvostudományban növekvő igény mutatkozik szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek fejlesztésére. Az időben és térben szabályozott hatóanyag célba juttatás új terápiás lehetőségeket kínál. Ebbe a csoportba sorolhatók többek között a mátrix kontrollált hatóanyag-leadó rendszerek, melyek segítségével egyszeri beültetés után, a mátrixok képesek lassú diffúzióval folyamatosan biztosítani a szervezet számára szükséges mennyiségű hatóanyagot.

A poliuretánok poliaddíció során keletkező makromolekulák, melyek biokompatibilisek, ezért napjainkban különböző térhálók előállítására is használják őket, többek között lehetséges hatóanyag-leadó rendszerek szintézisére [2,3].

Bár korábban használták már a HbPG-t gélek előállítására [4], azonban hiperelágazásos poliglicidol alapú poliuretán hidrogélek előállításáról még nem található publikáció a szakirodalomban. Az így nyert térhálós poliuretán biokompatibilis, ezért megfelelő gyógyászati hatóanyag szállító rendszerként viselkedhet.

Tudományos diákköri munkám során hiperelágazásos poliglicidol alapú poliuretán térhálókat állítottam elő. A térhálók uretán kötéssel keletkeztek HbPG-ből és az alifás láncsal rendelkező hexametilén-diizocianát (HDI) molekulákból. Előállítottam emellett olyan poliuretán kotérhálókat, amelyekben a HbPG keresztkötő mellett, különböző molekulatömegű PEG illetve politetrahidrofurán (PTHF) lánchosszabbító telekelikus polimereket alkalmaztam. Az így létrejövő gélek duzzadási kinetikájának megismerése után, alkalmasnak bizonyulhatnak hatóanyag-hordozó mátrixként, hatóanyag felvétel- illetve leadás tanulmányozására.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Új típusú gyógyszerhordozó rendszerek

Az orvosi alkalmazások során napjainkban növekvő jelentősége van a szabályozott gyógyszerhordozó rendszereknek, mivel az ilyen rendszerek biztonságosak, hatékonyak, képesek a megfelelő hatás kifejtésére és lehetőséget nyújtanak a személyre szabható gyógyászat megvalósítására. Léteznek olyan komplex hatóanyagok, melyek más módon történő bejuttatása gyakran nehézségekbe ütközik. Kontrollált gyógyszeradagoló rendszerek segítségével lokalizálhatóvá és kinetikailag befolyásolhatóvá válik a hatóanyag-leadása. A megfelelő adagolási sebességgel csökkenthető a túlادagolás kockázata és a folyamatos hatóanyag jelenlét következtében hatékonyabbá tehető a gyógyítási folyamat. Szabályozott rendszerek előfordulnak például szájon át bevehető tabletták, pasztillák, beültethető implantátumok, illetve transzdermális tapaszok formájában is [5,6].

Bár a hagyományos hatóanyag-hordozó készítmények számos esetben jól teljesítenek a különböző betegségek gyógyításában, azonban a hatékonyabb, specifikus biológiai válaszok kiváltása, az időben és térben szabályozott hordozó rendszerek kutatását teszi szükségessé.

2.1.1. Polimer alapú hatóanyag-hordozó rendszerek

Újszerű hordozók lehetnek a biokompatibilis és/vagy biodegradábilis polimer alapú rendszerek. Egyik jelentős előnyük, hogy a polimerek tulajdonságaival (méret, oldhatósági- vagy duzzadási képesség, belső felület, intelligens viselkedés) befolyásolható a kívánt hatóanyag célba juttatásának sebessége és mennyisége.

A polimer alapú gyógyszerhordozók olyan biokompatibilis rendszerek, melyeket a szervezetbe beültetve alkalmaznak. Ilyenre példák a különböző mikro- és nanokapszulák [7,8], melyek a szervezet számára átjárható polimer bevonattal rendelkeznek illetve különböző egyensúlyi duzzadással rendelkező hidrogélek [9], amelyek szerkezetükben egyenletesen elosztatva tartalmazzák a hatóanyagot, majd az egyensúlyi duzzadás elérése után lassú diffúzióval adják le a gyógyászati komponenst. Az általam előállítani kívánt térhálók is ilyen egyensúlyi duzzadással rendelkező hatóanyag-hordozók lehetnek.

Egy másik csoportot alkotnak a biodegradábilis polimert tartalmazó rendszerek. Az ilyen rendszerekkel szemben alapvető követelmény, hogy a bomlástermékeiknek nem lehet toxikus hatása a szervezetre és eközben képesek leadni az általuk tárolt hatóanyagot. A rendszerek

fizikai, valamint kémiai tulajdonságainak ismeretében megtervezhető a degradáció helye, és a komponens leadásának sebessége. Előfordulnak példák az irodalomban ilyen jellegű hőmérséklet vagy pH érzékeny biodegradábilis gélek [10,11] szintézisére. Ezeknek a rendszereknek a kifejlesztése jelentősen nehezebb és gyakran költségesebb az egyes bomlástermékek biológiai vizsgálata miatt.

2.2. A hidrogélek

A hidrogélek nagy mennyiségű víz megkötésére alkalmas hidofil homo- vagy kopolimer térhálók. Elterjedten alkalmazzák őket egészségügyi, mezőgazdasági illetve analitikai területeken.

2.2.1. A hidrogélek csoportosítása

A hidrogéleknek két fő csoportját különböztetjük meg. Az egyik csoport, a reverzibilis vagy fizikai térhálók csoportja, melyek szerkezetét a makromolekulák között létrejövő másodrendű kötések, mint például ionos kölcsönhatások vagy hidrogénhid kötések hozzák létre. Ezen fizikai kölcsönhatások miatt ezek a gélek reverzibilisek, tehát a fizikai feltételek megváltoztatásával megszüntethetők.

A másik csoportot alkotják a tartós vagy kémiai gélek, amelyekben a térhálót stabil, kovalens kötések hozzák létre. Az így nyert szerkezet a polimer tömegéhez képest nagy mennyiségű vizet képes felvenni és visszatartani hidofil csoportjainak köszönhetően [12]. Vagyis a kémiai gélek egyensúlyi duzzadási állapottal rendelkeznek, melynek értéke függ a keresztkötések számától és a polimer-víz kölcsönhatási paramétertől. Az általam előállított gélek is ebbe az osztályba sorolhatók.

2.2.2. A hidrogélek tulajdonságai

A hidrogélek három, a felhasználásukat alapvetően meghatározó tulajdonsággal rendelkeznek: víztartó- és áteresztő-, biokompatibilitási - illetve lebomlási képesség.

A víztartó- és áteresztő-képesség: amikor a gélek nedvességgel érintkeznek, először a poláris hidofil csoportok lépnek kapcsolatba a vízzel, így alakul ki az elsődleges víz kötött állapot. Ennek eredményeként a szerkezet megduzzad, és kifelé irányítja a hidrofób részeit, amelyek szintén kölcsönhatásba lépnek a vízzel, végül kialakul a hidrofób módon kötött, vagyis

a másodlagos víz kötött állapot. Ezután a szerkezet, az ozmózis hajtóerőnek köszönhetően további vizet vesz fel, amíg eléri a maximális duzzadást. Ezt a folyamatot jellemezhetjük az úgynevezett duzzadási fokkal, melynek értéke akkor maximális, amikor a gél eléri egyensúlyi duzzadási állapotát [13,14].

A hidrogélek biokompatibilitása: a biokompatibilitás alatt a gélek immunrendszerrel való összeférhetőségét értjük, valamint azt, hogy a térháló esetleges lebomlása során keletkező bomlástermékek sem toxikusak a szervezet számára. A lebomló biokompatibilis anyagok az anyagcsere folyamataink következtében teljesen ártalmatlan termékekké alakulnak, vagy a vese szűrőrendszerének hatására kiválasztódnak. Általában a hidrogélek igen jó biokompatibilitást mutatnak, hiszen ahol hidrofíl csoportjaik érintkezésbe lépnek az emberi testfolyadékokkal alacsony felületi szabadenergiával rendelkeznek, melynek következtében a sejtek és a fehérjék adhéziója elhanyagolható lesz a felületen. Emellett lágy és gumyszerű szerkezetük csak nagyon csekély mértékben ingerli az őket körülvevő szöveteket.

A lebomlási képesség: a biodegradábilis gélek labilis kötéseket is tartalmaznak, ami kedvező lehet gyógyászati illetve hatóanyag hordozási felhasználásnál. Ezek a kapcsolatok lehetnek a polimer láncában vagy létrejöhetnek a keresztkötések szintézise során. A kötések képesek felbomlani a fizikai körülmények változásának hatására, vagy valamilyen enzimátikus- illetve kémiai folyamat során, legtöbbször hidrolízis által [15,16].

2.2.3. A hidrogélek felhasználása

Poli(akril-amid) alapú hidrogéleket alkalmaznak a mezőgazdaságban, ezek segítségével megakadályozható a termőföld kiszáradása, mivel nedvességet képesek közvetíteni a növények gyökérzete számára [17].

A mai kor emberének igényeihez igazodva fejlesztették ki a szilikon-hidrogél alapú kontaklencsákat, amelyek a korábbi viseléshez rendelt időkorlátot jelentősen megnövelték. Az ilyen lencsék ötször nagyobb oxigénáteresztő képességgel rendelkeznek, mint elődeik. Nedvesség tartalmuk miatt nem száradnak ki, így akár harminc napon keresztül éjjel-nappal viselhetők, anélkül, hogy bármilyen irritációt okoznának [18].

A gyógyászatban használnak hidrogél alapú tapaszokat, kötszereket, amelyek megfelelő segédanyagként viselkednek égési sérülések, horzsolások esetén [19].

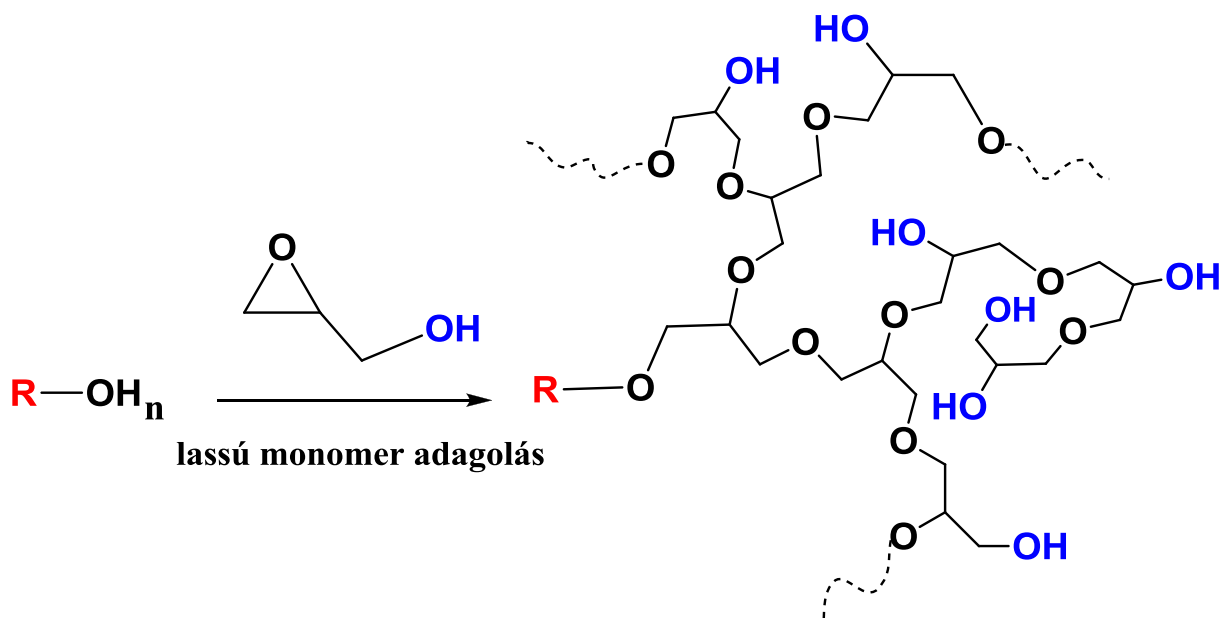
Az egyensúlyi duzzadással rendelkező térhálók alkalmazhatók, mint hatóanyag-hordozó rendszerek. A gélek szerkezetükben elosztatva tartalmazzák a gyógyszerhatóanyagot, így ha nedvességgel vagy biológiai folyadékkal lépnek érintkezésbe duzzadni kezdenek, és az

eloszlatott ágens diffundálni kezd szerkezetükből. A diffúzió sebességét döntően meghatározza az adott térháló duzzadási képessége [20].

2.3. A hiperelágazásos poliglicidol előállítása

A glicidol (oxiranil-metanol) egy olyan szerves bifunkciós molekula, amely epoxid és hidroxil-csoporttal is rendelkezik. Nagy reaktivitással bíró vegyület, amely látens AB₂ inimerként (iniciátor + monomer) számos hidroxil végcsoporttal rendelkező elágazásos poliéterre polimerizálható. Ez a termék a hiperelágazásos poliglicidol.

1960 óta több csoport különféle katalizátorok felhasználásával polimerizálta a glicidolt lineáris termék reményében, de minden esetben keletkeztek elágazások az akkor még nem kívánt mellékreakciók következtében. A nagy áttörést Vandenberg hozta, aki karakterizálta az anionos módszerrel előállított poliglicidolt, emellett röviden kitért a molekula elágazó szerkezetére [21]. 1994-ben Penczek és Dworak beszámolnak a glicidol kationos gyűrűfelnyílásos polimerizációval történő hiperelágazásos poliéter-poliol előállításáról, habár az általuk kidolgozott módszerrel csak 6000 g/mol vagy annál kisebb molekulatömegű terméket tudtak előállítani [22,23].

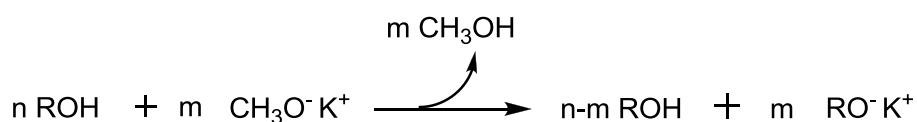


1. ábra: A glicidol polimerizációjának folyamata és a képződő hiperelágazásos poliglicidol szerkezete

1999-ben a Holger Frey vezette kutatócsoportnak köszönhetően vált ismertté az úgynevezett anionos gyűrűfelnyílásos multielágazásos polimerizáció, amellyel hiperelágazásos

szerkezetű makromolekula nyerhető a számátlag molekulatömeg és a polimerizáció fok kontrollálása mellett. A polimerizáció folyamatát az **1. ábra** szemlélteti. Az általuk használt eljárásban részben deprotonált triolt alkalmaztak alkoxid iniciátorként. A szintézis a gyors kation kicserélődési egyensúlyon alapul. Az anionos gyűrűfelníylásos polimerizáció mechanizmusát a **2. ábra** mutatja be [24,25].

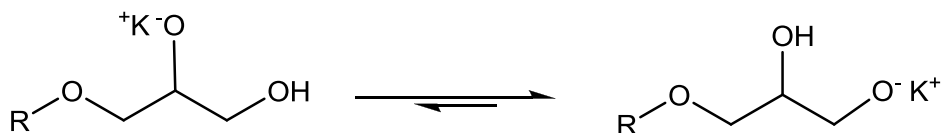
Részleges deprotonálás



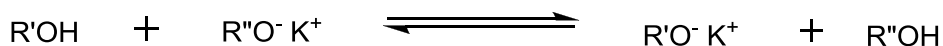
Láncnövekedés



Intramolekuláris protontranszfer



Intermolekuláris protontranszfer



2. ábra: A glicidol anionos gyűrűfelníylásos polimerizációjának mechanizmusa

A polimerizáció során az iniciátort kálium-metanolát katalizátorral aktiválva anion keletkezik. Láncnövekedéskor a növekvő polimer lánc végén elhelyezkedő alkoholát anion nukleofil támadást hajt végre a monomeren, melynek következtében az oxirán gyűrű felnyílik. A polimer mindig a gyűrű egy sztérikusan nem gátolt béta-szénatomján támad, nukleofil addíciós mechanizmust követve. A lánc növekedését két mellékreakció, az inter- és intramolekuláris protontranszfer reakciók kísérik. Ezen mellékreakciók eredményezik a

megfelelő számú elágazás képződését, valamint biztosítják a termék szűk molekulatömeg-eloszlását. Ahhoz, hogy inter- és intramolekuláris protontranszfer-reakciók megfelelő mértékben lejátszódjanak, azaz ne történjen meg a protontranszfer szabad monomer hidroxil-csoportjára (monomerre történő láncátadás) lassú monomer adagolást kell alkalmazni a reakció során [26].

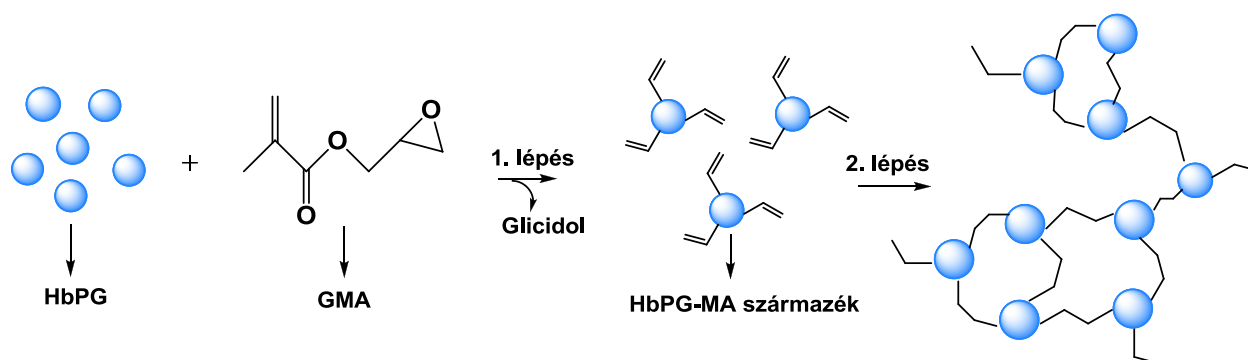
Ez az előállítási mód kitűnőnek bizonyult 1500-6000 g/mol molekulatömegű HbPG szabályozott szintézisére, de az aktív alkoxid helyi koncentrációjának exponenciális csökkenése az elegyhez adott növekvő glicidol mennyiségével csökkenti a glicidol monomer és a növekvő polimer közti reakció sebességét, így előtérbe kerülhetnek nem kívánt mellékreakciók, mint például a monomerre történő láncátadás és a ciklizáció. A nagyobb molekulatömegű HbPG kontrollált szintézisére kidolgoztak egy két lépésből álló eljárást, amelyben a lassú monomer adagolás mellett, kis molekulatömegű HbPG-t (500-1000 g/mol) mint makroiniciátort alkalmaznak. Az új módszerrel könnyedén előállítható nagyobb molekulatömegű hiperelágazásos polimer (24000-30000 g/mol) kiküszöbölve a széles molekulatömeg-eloszlású termék képződését [27].

2.3.1. Hiperelágazásos poliglicidol alapú hidrogélek

A hiperelágazásos poliglicidol inert poliéter láncokból épül fel, melynek köszönhetően jelentős biokompatibilitással bír. Korábban ez a tulajdonság okozta a PEG makromolekula nélkülözhetetlenségét a különböző gyógyászati területeken [28]. A molekula hidrofilítása és a nagy mennyiségű terminális hidroxil-csoportja miatt alkalmas lehet különböző mechanikai tulajdonságú hidrogélek tervezésére.

Az irodalomban fellelhető egy, Marion H. M. Oudshoorn által publikált, metakrilált HbPG hidrogélek szintéziséről szóló értekezés. Az előállítás során első lépésben HbPG-MA származékot képeztek, majd második lépésben a kapott HbPG-MA termék további térhálósítását vizsgálták [29]. A folyamatot a **3. ábra** szemlélteti.

Az általuk használt eljárással a polimerizáció időtartamát 5-10 percre csökkentették. Az így nyert gélek nagy rugalmassági moduluszal és kis pórusokkal rendelkeznek. Emellett korlátozott duzzadással bírnak, ami alkalmassá teszi őket a jövőben hatóanyag-hordozó rendszerként történő alkalmazásra.



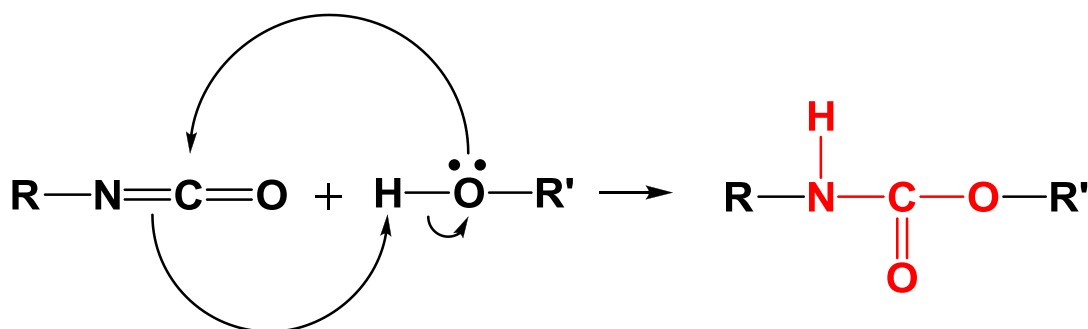
3. ábra: HbPG-MA hidrogélek szintézise

Irina Postnova és kutatócsoportja 2013-ban olyan hidrogélekről írtak, amelyeket HbPG biomimetikus mineralizációjával szintetizáltak biokompatibilis etilén-glikolt is tartalmazó szilika prekursor segítségével. A prekursor hidrolizál, majd katalizálja a HbPG-t, így nincs szükség egyéb katalizátorra. A folyamat lejátszódik már természetes nedves környezetben. Fontos kiemelni, hogy a kapott szilika-HbPG hidrogélek biokompatibilisek, hiszen mind a szerves, mind pedig a szervetlen alkotórészük kompatibilis az élő szervezettel. A vizsgálatok igazolták, hogy a szilika prekursor mennyiségével jelentősen befolyásolhatóak a gélek mechanikai tulajdonságai [30].

2.4. A poliuretánok

Poliuretánt először Otto Bayer szintetizált diizocianátok és diolok reakciójával. Módszerét 1937-ben szabadalmaztatta.

Az uretán kötés egy izocianát- és egy hidroxil- csoport reakciójával keletkezik a **4. ábrán** bemutatott séma szerint.



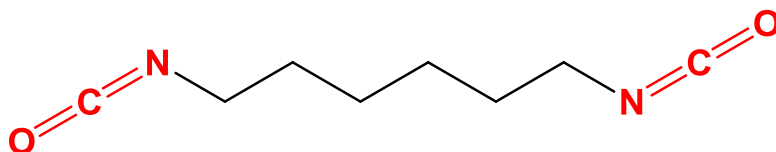
4. ábra: Az uretán kötés keletkezése

2.4.1. A poliuretánok előállítása

A poliuretánok előállításához szükséges nyersanyagok három csoportba sorolhatók: a (di)izocianátok, a poliolok és a glikolok csoportjaira.

A (di)izocianát molekula hordozza az uretán kötés alapját alkotó -NCO csoportot. Az izocianát csoport, egy, az elektronegatívabb nitrogén és oxigén atom között elhelyezkedő pozitív szénatomot tartalmaz. Ez egy igen reaktív funkciós csoport, amely elektron eloszlásának következtében reakcióba tud lépni elektron donor illetve akceptor molekulákkal is. A legtöbb reakciója magában foglalja az N és C atomok közötti kettős kötés addícióját [31,32].

Az általam alkalmazott, hexametilén-diizocianát (HDI) egy alifás diizocianát (**5. ábra**), melyet UV álló bevonatok készítésére használnak. Az ilyen bevonatokat repülőgépek, vonatok, hajók festésénél alkalmazzák.



5. ábra: A HDI molekula

A poliolok olyan hidroxil végcsoportokat tartalmazó telekelikus polimerek, amelyek -OH csoportjuk révén képesek reagálni a (di)izocianátokkal. A poliuretán szerkezetben a folytonos, lágy fázist alkotják. A lágy szegmensnek meghatározó szerepe van a poliuretánok kémiai és termikus stabilitásában. Nagyobb molekulatömegű (2000-10000 g/mol) poliolt alkalmazva rugalmasabb, míg kisebb molekulatömegű alkalmazása esetén ridegebb poliuretán termék képződik. A gyakorlatban leggyakrabban éter-, illetve észter típusú poliolokat alkalmaznak.

A glikolokat két csoport alkotja, az egyik csoport a lánchosszabító diolok, mint például az 1,4-butándiol, a diizocianátokkal a PU-k kemény szegmenseit alkotják. A kemény szegmens a folytonos lágy fázisban szétszórva helyezkedik el.

A másik csoportot a keresztkötő glikol molekulák alkotják, amelyek kettőnél több hidroxil-csoportot tartalmaznak. A keresztkötések foka fordítottan arányos a keletkezett PU kopásállóságával, így a nagyon nagy fokot kerülni szokás. Az ideális szerkezetet általában úgy

érik el, hogy ilyen keresztkötő molekulát 1,4-butándiollal keverve reagáltatnak a (di)izocianát molekulával.

A poliuretánok szintézisére kétféle előállítási módszer ismert. Az első, a gyors és egyszerű módszer, amikor az uretánok egylépéses reakciók eredményeként jönnek létre. A glikol, vagy poliol komponenst összekeverve a (di)izocianáttal és alkalmas katalizátor használatával végeredményben szárítás után megkapjuk a kívánt poliuretán elasztomert.

A második lehetőség az előállításra, a jobban kontrollálható előpolimerizációs technika, melyben a reakció két lépésre bontható. Első lépésben a diolt reagáltatjuk (di)izocianát felesleggel, ennek során olyan prepolimer képződik, amely izocianát végcsoportokkal rendelkezik. Az így képződött prepolimer általában kis molekulatömegű, de akár elérheti a 20000 g/mol molekulatömeget is. A második lépésben a prepolimerhez további diol vagy diamin, úgynevezett lánchosszabító molekulát adnak, így végül egy AB_n típusú blokk-kopolimer jön létre [33].

3. Munkám célkitűzései

Ma az orvostudományban egyre nagyobb igény mutatkozik szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek fejlesztésére. Az időben és térben szabályozott hatóanyag célba juttatás új terápiás lehetőségeket kínál. Ilyen típusú gyógyszerhordozó például az úgynevezett mátrix kontrollált hatóanyag-leadó rendszer. Ezek a mátrixok olyan polimer térhálók, amelyek az adott ágenst szerkezetükben egyenletesen elosztatva tartalmazzák, majd az egyensúlyi duzzadás elérése után lassú diffúzióval kibocsájtják.

Tudományos diákköri munkám alapját képezte a különböző molekulatömegű, jól definiált szerkezetű biokompatibilis hiperelágazós poliglicidol szintézise anilin iniciátor mellett, glicidol anionos gyűrűfelnyílásos polimerizációjával.

Céljaim között szerepelt, az így előállított polimerből és hexametilén-diizocianátból különböző összetételű, eltérő NCO/OH arányú biokompatibilis poliuretán térhálók szintézise. Munkám kiterjedt emellett olyan kotérhálók előállítására is, melyekben különböző molekulatömegű hidroxil-telekelikus polimereket (PEG, PTHF) építettem előpolimerizációs eljárással a poliuretánok szerkezetébe.

Részletes vizsgálatot terveztem az általam előállított térhálók duzzadási kinetikájának, illetve egyensúlyi duzzadási fokának meghatározására különböző polaritású oldószerekben: desztillált víz, etanol, tetrahidrofurán és a biológiai rendszert modellező Ringer-laktát oldatban. A Ringer-oldat egy olyan izotóniás sóoldat keverék, melyben az élő szervezetből eltávolított szövetek hosszú ideig életben tarthatók, vizsgálhatók.

A továbbiakban terveztem elvégezni a térhálók hatóanyag-hordozó rendszerként való tesztelését egy modellhatóanyag, a teofillin segítségével. Ennek során kívántam meghatározni a gélek által felvett hatóanyag mennyiségét gravimetriásan és UV-látható spektroszkópia segítségével, illetve ezt követően szintén spektrofotometriásan vizsgálni a felvett anyag leadásának időbeni lefutását.

Az így előállított térhálók új lehetőséget jelenthetnének a jövőben költségkímélő, gyors, egylépéses eljárással biokompatibilis hatóanyag-hordozó rendszerek előállítására.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

A kísérleteim során felhasznált vegyszerek listáját, fizikai jellemzőit az **1. táblázat** tartalmazza.

1. táblázat: Az alkalmazott anyagok és fizikai jellemzőik

Anyag neve	Moláris tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Olvadáspont (T/ °C)	Forráspont (T /°C)	Származás
1,4-diazobicyklo-[2,2,2]-oktán (DABCO)	112,17	-	160	174	Sigma Aldrich
Abs. etanol	46,07	0,79	-117	78	Molar Chemicals Kft.
Anilin	93,13	1,02	-6,3	184,1	Fluka
Dietil-éter	74,12	0,71	-116,3	34,6	Molar Chemicals Kft.
Glicidol	74,08	1,12	-54	167	Sigma Aldrich
Hexametilén-diizocianát (HDI)	168,2	1,05	-67	255	Sigma Aldrich
Kálium-metanolát/metanol	70,13	0,95	-	-	Sigma Aldrich
Metanol	32,04	0,79	-98	65	Molar Chemicals Kft.
N,N-dimetil-formamid (DMF)	73,09	0,94	-61	153	Molar Chemicals Kft.
poli(etilén-glikol) 400 (PEG 400)	400	1,13	4-8	-	Sigma Aldrich
Teofillin	180,16	-	273	-	Sigma Aldrich
Terathane 1400 (PTHF 1400)	1400	0,97	27-35	-	Fluka
Terathane 650 (PTHF 650)	650	0,98	11-19	-	Sigma Aldrich
Tetrahidrofurán (THF)	72,11	0,89	-108,4	66	Molar Chemicals Kft.

Megjegyzés:

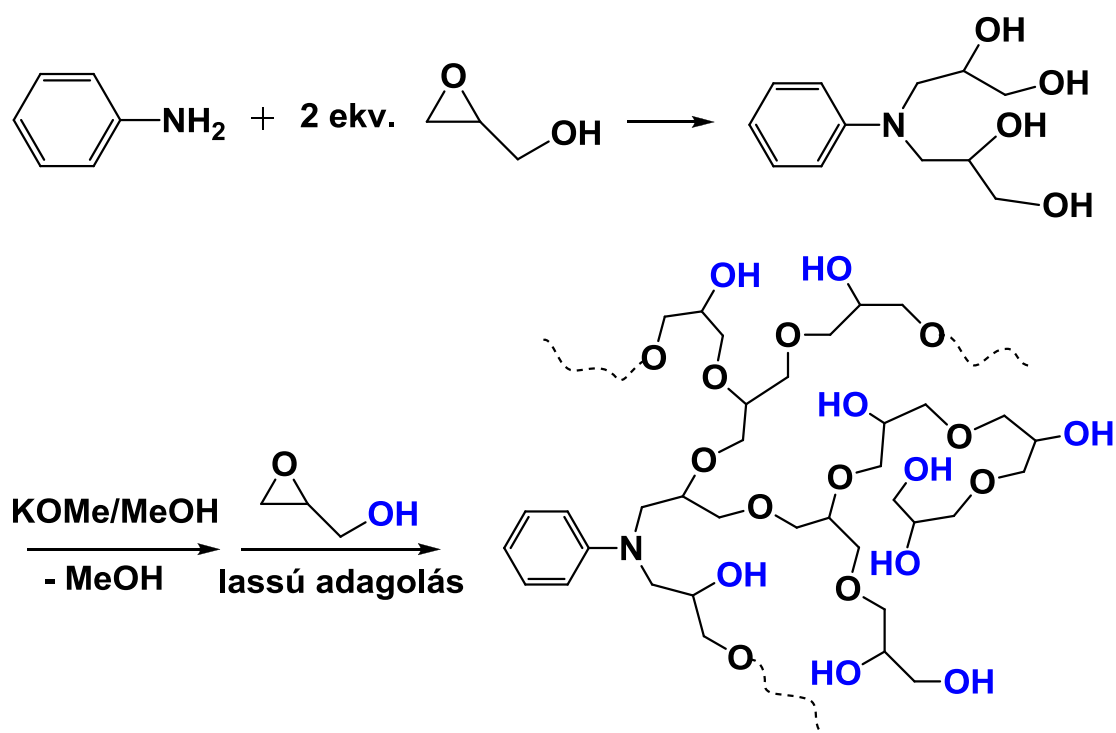
A kereskedelmi forgalomban kapható glicidol szennyezőinek eltávolítása érdekében az alapanyag tisztítása szükséges. A folyadékot magas forráspontja (167 °C) miatt vákuumdesztillációval tisztítottam. A főpárlat 60-62 °C hőmérsékleten kondenzálódott.

A többi reagenst illetve oldószert további tisztítás nélkül alkalmaztam.

4.2. Alkalmazott módszerek

4.2.1. A hiperelágazásos poliglicidol szintézise

Munkám első lépéseként különböző molekulatömegű, jól definiált szerkezetű hiperelágazásos poliglicidolt állítottam elő. Az előállítást anionos gyűrűfelníylásos polimerizációval végeztem. Iniciátorként anilint alkalmaztam. A reakció lépéseit a **6. ábra** szemlélteti.



6. ábra: Hiperelágazásos poliglicidol előállításának lépései anilin iniciátor alkalmazása mellett

Mint azt az irodalmi áttekintés során részletesen tárgyaltam, az inter- és intramolekuláris protontranszfer folyamatok következtében, lassú monomer adagolás mellett hiperelágazásos szerkezetű polimert állítottam elő.

Első lépésben az alkalmazott reakciólombikot oxigénmentesítettem, ezután N₂ atmoszféra alatt fecskendő segítségével bemértem a szükséges mennyiségű anilint, ezután szintén fecskendővel hozzáadagoltam az iniciátor mennyiségére számolt 2 ekvivalens monomert. A reakciólombikot olajfürdőbe merítettem és 70 °C-ra melegítettem, majd megkezdtem a reakcióelegy kevertetését mechanikai keverő segítségével. Fél órás keverés után az elegyhez

adtam a szükséges mennyiségű kálium-metanolát metanolos oldatát, ezután újból fél órán át kevertettem a rendszert. A szintézist az iniciátor 20%-os deprotonáltsága mellett végeztem. Ezt követően a metanolt vákuum segítségével eltávolítottam a reakcióelegyről, majd az olajfürdőt 95 °C-ra melegítettem. A polimer láncnövekedésének szabályozását lassú monomer adagolással végeztem, amelyet egy automata Kd Scientific gyártmányú KDS100 típusú fecskendőpumpával valósítottam meg. Az adagolás sebességét 1,5 ml/h-ra állítottam.

A monomer teljes mennyiségének beadagolása után egy órás utókevertetést alkalmaztam, majd a keletkezett nagy viszkozitású nyersterméket 40 cm³ metanolban oldottam, és K⁺-ion mentesítés céljából ioncserélő gyantán engedtem át. Az oldatot állandó keverés mellett nyolcszoros térfogatú dietil-éterbe csepegtettem, mely hatására a termék kicsapódott. Végül a kiülepedett polimerről dekantáltam a kicsapószeret. A kapott terméket 45 °C-on vákuumszárító szekrényben tömegállandóságig szárítottam.

Két különböző molekulatömegű hiperelágazásos poliglicidolt szintetizáltam a fent említett eljárással, melyeknél az iniciátor/monomer arány 1/66 ($M_{\text{teoretikus}}=5000$ g/mol) illetve 1/133 ($M_{\text{teoretikus}}=10000$ g/mol) volt. A beméréseimet a **2. táblázatban** foglaltam össze.

2. táblázat: A glicidol polimerizációja során alkalmazott bemérések

$M_{\text{theor.HbPG}} / \text{g/mol}$	$V_{\text{anilin}} / \text{cm}^3$	$V_{\text{monomer (iniciátorhoz)}} / \text{cm}^3$	$V_{\text{KOME/MeOH}} / \text{cm}^3$	$V_{\text{monomer}} / \text{cm}^3$
5000	0,73	1,06	1,89	15,92
10000	0,21	0,31	0,54	20

4.2.2. Hiperelágazásos poliglicidol alapú poliuretán térhálók szintézise

A térháló szintézise során a **2.4.1. pontban** már említett egyszerű egylépéses eljárást alkalmaztam. Első lépésben bemértem a hiperelágazásos poliglicidolt egy reaktorcsőbe, majd kis mennyiségű DMF-ben oldottam a polimert. Az oldódás után katalitikus mennyiségű (5 mol% HDI-re vonatkoztatva) DABCO katalizátort adtam a polimer oldathoz. Ezt követően az elegyhez adtam fecskendő segítségével a különböző NCO/OH aránynak megfelelő mennyiségű HDI-t, majd az elegyet homogenizáltam. A reakcióelegyet három napig 60 °C-on inkubáltam. Ezután a térhálóról eltávolítottam a reaktorcsövet, majd az el nem reagált kiindulási anyagok maradékának eltávolítása céljából extraháltam a terméket. Az extrakció során a térhálókat nagy

oldószer (metanol vagy etanol) feleslegben állni hagytam, az oldószert naponta dekantáltam és tisztára cseréltem. Az extrakció nagyjából egy hétig tartott, az összegyűjtött anyalúgot rotációs vákuumbepárlóval bepároltam, szárítottam és tömegméréssel megállapítottam a térhálóba be nem épült anyagok mennyiségét. A hidrogéleket vákuumszáritó szekrényben 60 °C-on tömegállandóságig szárítottam. Az általam alkalmazott bemérések a **3. táblázatban** találhatók.

3. táblázat: A HbPG-HDI térhálók bemérésének táblázata

HbPG				HDI		DABCO		DMF
Minta	<i>M</i> / g/mol	<i>m</i> / g	<i>n</i> / mol	Molarány (OH-ra; %)	<i>V</i> / cm ³	Mólarány (HDI-re)	<i>m</i> / g	<i>V</i> / cm ³
1	5300	0,5	0,0001	40	0,42	5%	0,01	3,5
2	5300	0,5	0,0001	60	0,63	5%	0,02	3,5
3	13100	0,5	0,00005	40	0,43	5%	0,01	3,5
4	13100	0,5	0,00005	60	0,64	5%	0,02	3,5

4.2.3. Hiperelágazásos poliglicidol alapú poliuretán kotérhálók szintézise

A módszer annyiban tért el a fent említettől, hogy először előpolimerizációt végeztem a HDI és a hidroxil-telekelikus polimerrel, vagyis a HDI-hez hozzáadtam az izocianát csoportra számolt 0,4 ekvivalens mennyiségű OH-telekelikus PEG, illetve PTHF DMF-es oldatát, katalizátort adtam a rendszerhez, majd gyors homogenizálást követően 15 percre 60 °C-on inkubáltam a reakcióelegyet az előpolimerizáció elősegítése érdekében. Így egy izocianát végcsoportokkal rendelkező prepolimer képződött. Ezután kivettem a reaktorcsövet és hozzáadtam a HbPG DMF-es oldatát, ismételten homogenizáltam az elegyet és visszahelyeztem további három napra a 60°C-os szárítószekrénybe. A térhálók tisztítása ezekben az esetekben is extrakcióval történt, amely megegyezett a **4.2.2.** pontban leírtakkal. A kotérhálók esetén alkalmazott beméréseimet a **4. táblázatban** foglaltam össze.

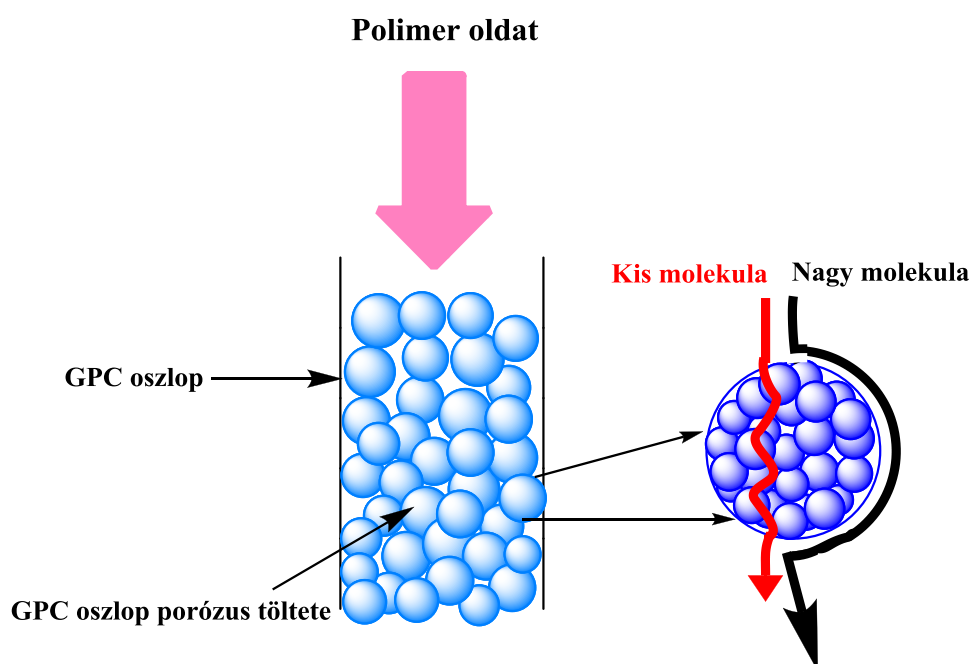
4. táblázat: A HbPG alapú kotérhálók bemérésének táblázata

HbPG			HDI		Poliol			DABCO	DMF
Minta	M	m / g	Mólarány (OH-ra;%)	V / cm ³	Típus M / g/mol	Mólarány (HDI-re;%)	m / g	Mólarány	V / cm ³
5	5k	0,8	80	1,31	PEG 400	40	1,31	5%	3,5
6	5k	0,6	70	0,92	PTHF 1400	40	3,23	5%	3,5
7	13k	0,4	60	0,51	PTHF 650	40	0,83	5%	3,5
8	13k	0,4	80	0,68	PTHF 650	40	1,11	5%	3,5

4.3. Vizsgálati módszerek

4.3.1. A gélpermeációs kromatográfia

A gélpermeációs kromatográfia (GPC) módszerét széles körben alkalmazzák makromolekulák elválasztására, analízisére. Ez egy gyors, és egyszerű módszer a makromolekulák méret, illetve hidrodinamikai térfogat szerinti elválasztására, valamint információt szolgáltat a molekulák molekulatömeg-eloszlásáról és számátlag molekulatömeg értékeiről. A GPC elvét a **7. ábra** szemlélteti.



7. ábra: A gélpermeációs kromatográfia elve

A gélpermeációs kromatográfia nem abszolút mérési módszer, tehát a minták eredményeinek kiértékeléséhez kalibrációra van szükség, amelyet a konvencionális kalibrációs módszer alapján végeztünk. A kalibrációs görbét 15 különböző szűk molekulatömeg-eloszlású polisztirol (PS) standard segítségével történt. Az így meghatározott molekulatömeg tehát a PS standardekre vonatkoztatott érték. Az általam előállított minták vizsgálatát Rheodyne 7725i manuális injektorral, Waters 515 HPLC pumpával és három darab, egymással sorba kapcsolt Polymer Laboratories gyártmányú MIXED-C típusú oszloprendszerrel felszerelt készülékkel végeztük. Az analízis 70 °C-on egy Wyatt Optilab DSP típusú törésmutató detektorral történt. Eluensként desztillált DMF-et (0.05 M LiBr) használtunk, amelynek áramlási sebessége 1 ml/perc volt.

4.3.2. ^1H -NMR spektroszkópia

A mágneses magrezonancia spektroszkópiás méréseket egy 250 MHz-es Bruker Avance készülékkel szobahőmérsékleten végeztük. Az ^1H -NMR spektroszkópiai vizsgálata az előállított hiperelágazós poliglicidol szerkezetének igazolásáért és a termék számátlag molekulatömegének meghatározásának céljából kívántam elvégezni. A mérések során oldószerként d_6 -DMSO-t alkalmaztunk.

4.3.3. Duzzadási vizsgálatok

A térhálók duzzadási tulajdonságai döntően meghatározzák a hatóanyag felvételi képességüket, ezért részletesen tanulmányoztam a duzzadási kinetikájukat különböző hidrofíl, illetve hidrofób oldószerekben szobahőmérsékleten: desztillált vízben, etanolban, illetve THF-ben. Mivel az élő szerkezet összetétele és ionerőssége jelentősen eltér a desztillált víztől, így a hasonló körülmények reprodukálásáért Ringer-laktát oldatban is vizsgáltam a gélek duzzadási viselkedését. Az általam előállított úgynevezett Ringer-laktát oldat egy izotóniás sóoldat-keverék, amelyet a gyógyászatban is alkalmaznak infúziós oldatként vér, folyadék, vagy ionok pótlására. Az oldatot desztillált vízből és megfelelő mennyiségű NaCl, KCl, CaCl_2 , illetve nátrium-laktátból készítettem [34]. A mérés során a hidrogéleket hasonló méretűre daraboltam, lemértem a pontos száraz tömegüket, majd 50 cm³ térfogatú oldószerbe helyeztem és kezdetben rövid, az egyensúlyi duzzadáshoz közeledve pedig nagyobb időközönként kivettem őket az

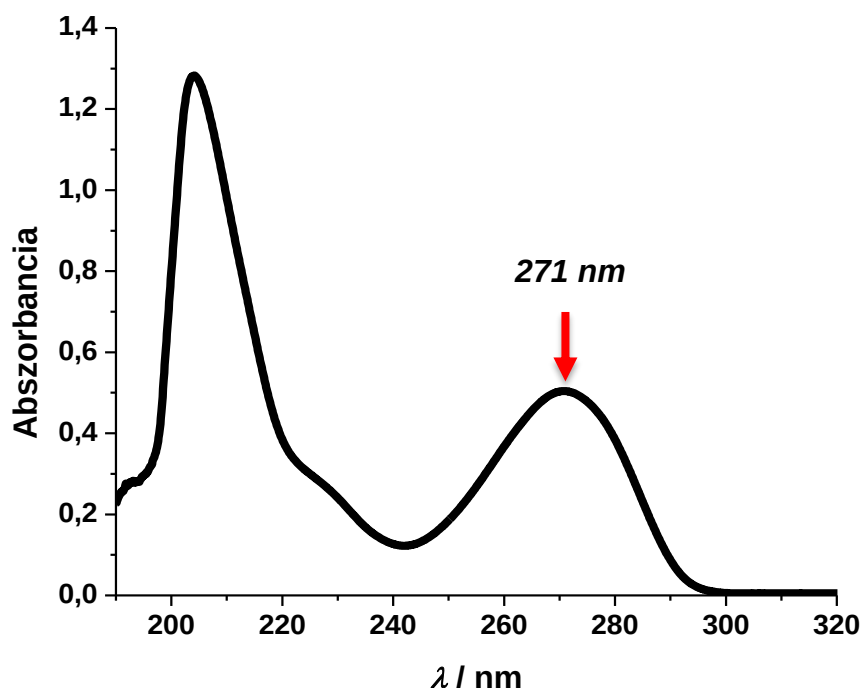
oldószerből, a felületükön lévő oldószert óvatosan papírvattával eltávolítottam és lemértem a pontos tömegüket. A duzzadási folyamatot addig követtem nyomon, amíg elérték maximális duzzadási fokukat, vagyis tömegük tovább nem változott.

4.3.4. Hatóanyag- felvételi illetve leadási vizsgálatok

A hatóanyag felvételi illetve leadási vizsgálatok során fontos volt, hogy a vizsgálni kívánt térhálók etanolban jelentősen, míg vízben és Ringer-laktát oldatban csekély mértékben duzzadjanak. Mivel ha nagyobb duzzadást mutatnak etanolban várhatóan nagyobb mennyiségű hatóanyag felvételére képesek. Ezzel szemben, ha desztillált vízben vagy Ringer-laktát oldatban kismértékű duzzadással bírnak, alkalmasak lehetnek biológia környezetben lassú hatóanyag-leadásra. A duzzadási kinetika követésével nyert eredmények alapján a kiválasztott térhálók alkalmasnak bizonyultak a hatóanyag felvételi, leadási vizsgálatok elvégzésére is. A szabályozott, elnyújtott hatóanyag-leadó mátrixok kifejlesztésére kiválasztott térhálók hatóanyag felvételét etanolban (amelynek alkalmazása orvosilag engedélyezett) tanulmányoztam.

A hatóanyag felvételt teofillinnel, a gyógyszerhordozó rendszerek tesztelésére gyakran alkalmazott hatóanyaggal [35,36], telített etanolos oldatban végeztem. A teofillin metilxantin szerkezetű gyógyszer ágens, melyet légúti betegségek, mint például krónikus obstruktív tüdőbetegség- vagy asztmás tünetek kezelésére alkalmaznak. A vizsgálat során ismert tömegű száraz térháló darabot 30 cm³ térfogatú teofillinnel telített etanolos oldatba helyeztem a korábban meghatározott egyensúlyi duzzadás állapotának eléréséig. Ekkor a térhálókat kivettem az oldatokból és 60 °C-os vákuumszáritó szekrényben tömegállandóságig szárítottam. Végül az így nyert száraz gél tömegét megmérve, és a korábbi száraz tömeget figyelembe véve gravimetriásan meghatároztam a felvett teofillin mennyiségét.

A felvett teofillin mennyiségét UV/VIS spektroszkópiás módszerrel is meghatároztam. A méréseket 25 °C-on végeztem, abs. etanolban. A teofillin molekulája két csúccsal rendelkezik az UV sugárzás 200-400 nm-es tartományában. Egy általam felvett spektrum a **8. ábrán** látható. A két csúcs 201, illetve 271 nm környékén található. A teofillin mennyiségi meghatározásához az irodalomban is használt 271 nm-es hullámhosszhoz tartozó abszorbanciát vizsgáltam.



8. ábra: A teofillin UV/VIS spektruma 25 °C-on

Az UV-látható mérések során a direkt kalibráció módszerét alkalmaztam, azaz előbb különböző ismert koncentrációjú teofillin oldatok (a mérni kívánt minták koncentrációjának megfelelő mérési tartományban) abszorbanciáját mértem. Az így kapott pontokra illesztett egyenes alapján meghatározható volt a kiindulási telített és a duzzadás után visszamaradt oldatok koncentrációja. A kalibrációt etanolos és desztillált vizes oldatokkal is elvégeztem, mivel a hatóanyag-leadásának mérése desztillált vízben történt.

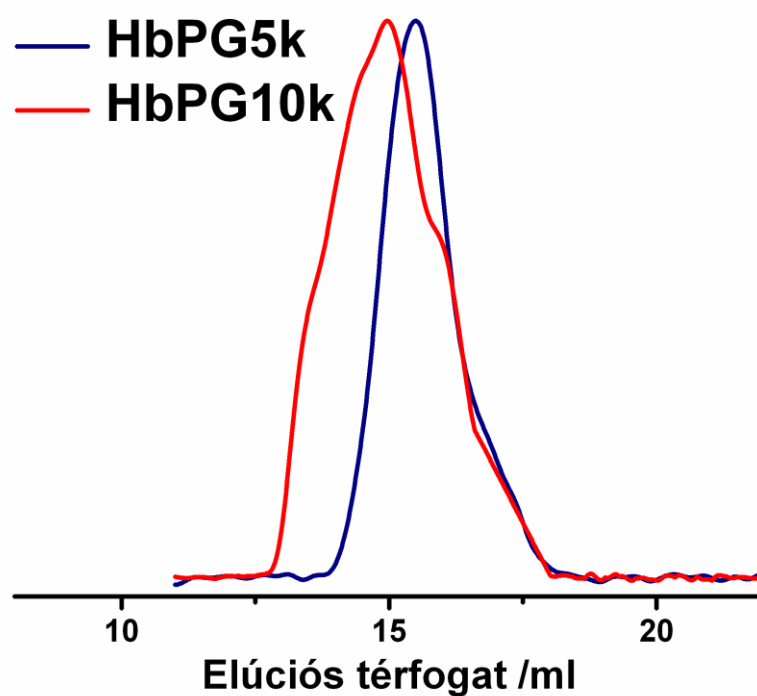
A hatóanyag-leadásának követése szintén spektrofotometriával történt. A teofillinnel töltött száraz térhálót ismert térfogatú desztillált vízzel töltött mintatartóba helyeztem, majd a mintatartót lezártam. Kezdetben rövid időközönként majd ritkábban újabb azonos térfogatú desztillált vízzel töltött mintatartóba helyeztem át, miután a felületét óvatosan megtöröltem, így a térfogati kontrakció elhanyagolhatóvá vált. Az oldatok abszorbancia értékei alapján a koncentráció változása időben követhetővé vált.

5. Eredmények és értékelésük

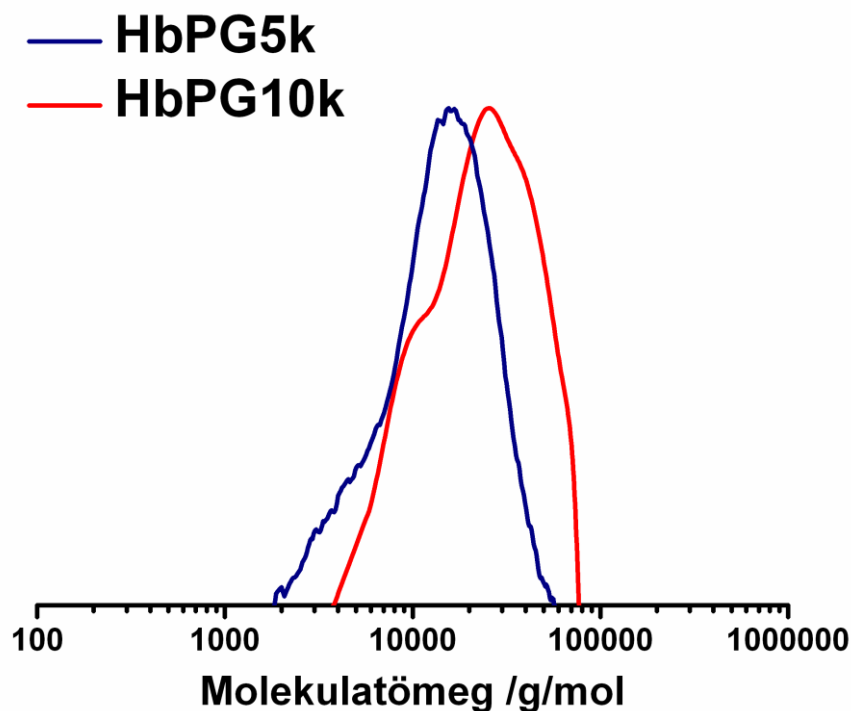
5.1. Hiperelágazásos poliglicidol előállítása anilin iniciátorral

Az anionos gyűrűfelfnyílásos polimerizációval kapott hiperelágazásos poliglicidol termékeket GPC illetve ^1H -NMR spektroszkópiával vizsgáltam.

Az előállított minták ($M_{\text{teoretikus}}=5000$ g/mol, illetve $M_{\text{teoretikus}}=10000$ g/mol) GPC kromatogramjai a **9. ábrán**, a molekulatömeg-eloszlás görbéi a **10. ábrán** láthatók.



9. ábra: Az 5k és 10k-s HbPG termékek GPC kromatogramja



10. ábra: Az 5k és 10k-s HbPG termékek molekulatömeg-eloszlás görbéi

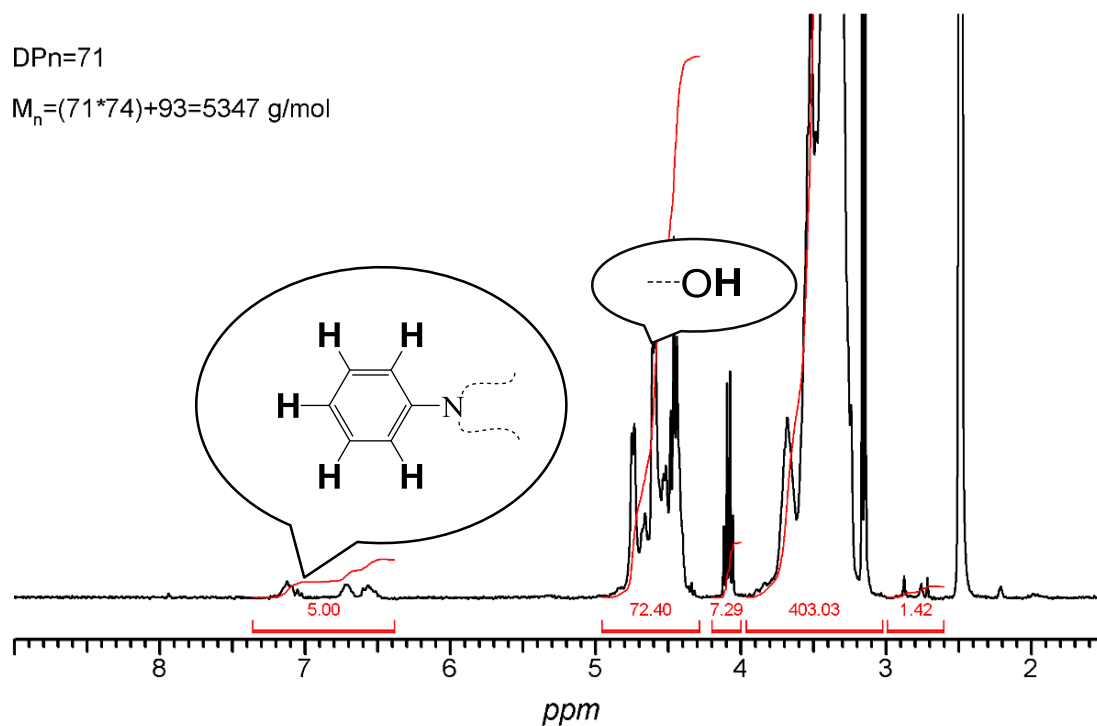
A GPC vizsgálatok során kapott kromatogramokat csak a polisztirol standardok segítségével felvett konvencionális kalibrációs görbe segítségével tudtam kiértékelni. Így a kiértékelés alapján kapott molekulatömeg értékek jelentősen nagyobbak a tényleges molekulatömeg értékektől, mely a lineáris polisztirol és az elágazó szerkezetű poliglicidol eltérő szerkezeti- és hidrodinamikai sajátságaiból fakad. Ennek ellenére a kromatogramok fontos információval bírnak a kapott polimer molekulatömeg-eloszlásáról. Az így meghatározott molekulatömeg és polidiszperzitás értékek az **5. táblázatban** találhatók.

Az előállított hiperelágazós poliglicidol ^1H -NMR spektroszkópiás analízisét az előállított termék számátlag molekulatömegének meghatározása céljából végeztem.

A **11. ábra** az $M_{\text{teoretikus}} = 5000$ g/mol-os makromolekula, a **12. ábra** pedig az $M_{\text{teoretikus}} = 10000$ g/mol-os makromolekula ^1H -NMR spektrumát mutatja be.

DP_n=71

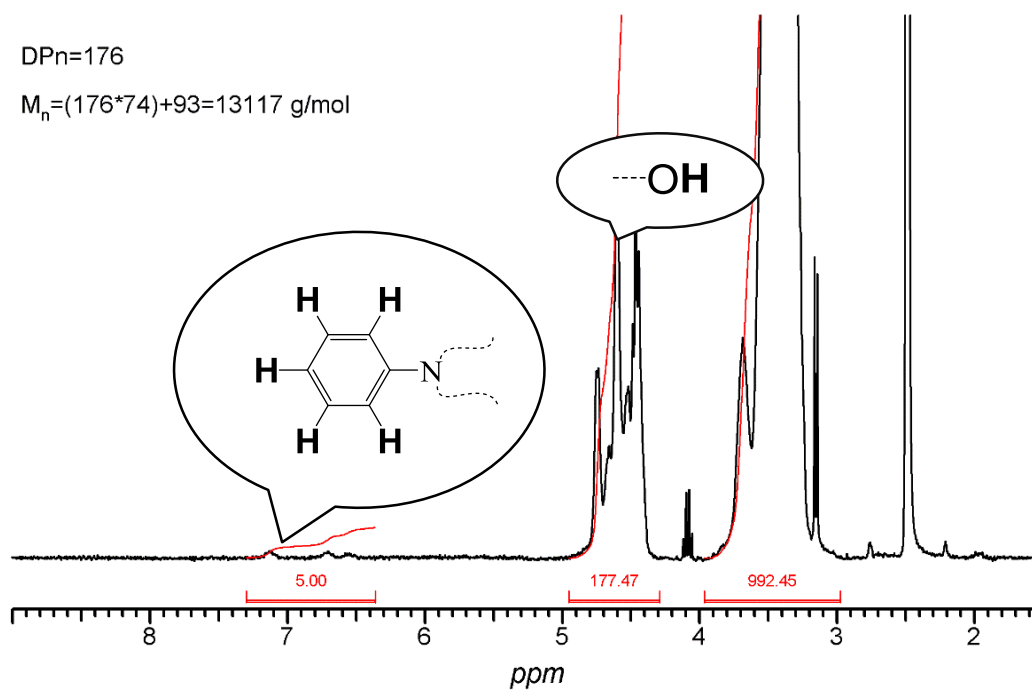
M_n=(71*74)+93=5347 g/mol



11. ábra: Az 5000 g/mol-osnak tervezett hiperelágazásos poliglicidol ¹H-NMR spektruma

DP_n=176

M_n=(176*74)+93=13117 g/mol



12. ábra: Az 10000 g/mol-osnak tervezett hiperelágazásos poliglicidol ¹H-NMR spektruma

A ^1H -NMR spektrumokon egyértelműen azonosíthatók az anilin iniciátorból származó aromás hidrogének jelei, amelyek 6,4-7,4 ppm-es tartományban láthatók. Emellett a spektrumokon megjelennek 3,0-4,2 ppm-es tartományban a főláncot alkotó metilén- és metin-csoportok jelei. A kapott spektrumok alapján megállapítható, hogy az anilin beépült a polimer láncba és így alkalmazható a glicidol anionos gyűrűfelynyílásos polimerizációjának iniciátoraként.

A proton NMR-spektrumok kvantitatív kiértékelése, azaz a polimer számátlag molekulatömegének meghatározásáról elmondható, hogy az általánosan alkalmazott módszer, mely a főlánc protonjaihoz rendelhető területi integrál meghatározása, nem alkalmas az oldószer esetleges víztartalma miatt. Mindezek ellenére a d_6 -DMSO oldószer megfelelő a polimer vizsgálatára, mivel a lánc menti szekunder és a terminális hidroxil-csoportok hidrogénjeinek jelei a többi csoport jeleitől elkülönülve jelennek meg 4,3-4,9 ppm-es tartományban. A kapott polimer számátlag molekulatömegének meghatározásához először a számátlag polimerizáció fokot (DP_n) kell megállapítanunk. A polimerizáció során minden monomer láncba épülése eggyel növeli a hidroxil-csoportok számát a polimerben, függetlenül attól, hogy a monomer primer vagy szekunder hidroxil-csoporton keresztül épül be. A makromolekula számátlag polimerizáció foka tehát eggyel kevesebbnek adódik, mint a polimerben lévő -OH csoportok száma. Ezen információ felhasználásával és a spektrum megfelelő tartományainak integrálásával a DP_n az **1. egyenlet** segítségével kiszámítható.

$$DP_n = \frac{5 \cdot I_{4,3-4,9}}{I_{6,4-7,4}} - 1 \quad (1)$$

Ennek alkalmazásával a **2. összefüggés** alapján kiszámítható a hiperelágazásos poliglicidol számátlag molekulatömege.

$$M_{n,\text{NMR}} = DP_n \cdot M_{\text{monomer}} + M_{\text{iniciátor}} \quad (2)$$

Az ^1H -NMR spektrum alapján meghatározott számátlag molekulatömegből megállapíthatjuk továbbá az alkalmazott iniciátor hatékonyságát (F), amely az általam alkalmazott monofunkciós iniciátor esetén a **3. képlet** szerint számolható.

$$F = \frac{M_{\text{teoretikus}}}{M_{n, \text{NMR}}} \cdot 100 \quad (3)$$

Az analízisek során kapott molekulatömeg értékek összevetését az elméletileg tervezett értékekkel az **5. táblázatban** foglaltam össze.

5. táblázat: A HbPG molekulák elméletileg várt és a különböző módszerekkel meghatározott molekulatömeg értékeinek táblázatos összevetése

Minta neve	$M_{\text{teor.}} / \text{g/mol}$	$M_{n, \text{NMR}} / \text{g/mol}$	$DP_{n, \text{NMR}}$	$M_{n, \text{GPC}}$	PDI_{GPC}
HbPG5k	5000	5300	71	9950	1,61
HbPG10k	10000	13100	176	18760	1,55

A tervezettnél valamivel nagyobb molekulatömegű polimereket kaptam, ami arra utal, hogy az iniciátor hatékonysága csökken az iniciátor/monomer arány növelése esetén ($F = 94\%$ $M_{\text{teoretikus}} = 5000 \text{ g/mol}$, $F = 76\%$ $M_{\text{teoretikus}} = 10000 \text{ g/mol}$). Ez alapján elmondható, hogy sikeresen szintetizáltam két különböző molekulatömegű HbPG-t, melyek alkalmasak poliuretán térhálók előállítására.

5.2 A térhálók, kotérhálók szintézise

A térhálók előállítását egylépéses reakciókkal végeztem két különböző molekulatömegű HbPG-t, és két különböző NCO/OH arányt alkalmazva. A kotérhálók esetén a HbPG hozzáadását a HDI és a hidroxil-telekelikus polimer rövid előpolimerizációja előzte meg. A folyamat során sikeresen állítottam elő különböző összetételű térhálókat és kotérhálókat.

A kapott térhálók gélhányada megadja a gélképződés során elért kitermelést, azaz, hogy a bemért reagensek hányad része vett részt a gélképzésben. A gélhányad a **4. egyenlet** alapján számolható. A poliuretánok szintézise egy addíciós reakció, így a térhálók elméleti tömege megegyezik a reakciópartnerek tömegének összegével. A kapott térhálók, valamint a kotérhálók gélhányad értékei a **6. táblázatban** találhatók.

$$\text{gélhányad (\%)} = \frac{\text{térháló tömege}}{\text{elméleti térháló tömege}} \cdot 100 \quad (4)$$

6. táblázat: Az előállított térhálók és kotérhálók gélhányada

Minta	Minta összetétele	Gélhányad (%)
1	HbPG(5300) + 40%HDI	95,4
2	HbPG(5300) + 60%HDI	96,5
3	HbPG(13100) + 40%HDI	87,0
4	HbPG(13100) + 60%HDI	94,4
5	HbPG(5300) + 80%HDI + 0,4PEG400(NCO-ra)	73,9
6	HbPG(5300) + 70%HDI + 0,4PTHF1400(NCO-ra)	62,9
7	HbPG(13100) + 60%HDI + 0,4PTHF650(NCO-ra)	63,1
8	HbPG(13100) + 80%HDI + 0,4PTHF650(NCO-ra)	75,8

A fenti eredmények alapján megállapítható, hogy a HbPG-HDI térhálók esetén a bemért reagensek átalakulása közel 100%-os, ezzel szemben, ha hidroxil-telekelikus polimert építünk a térháló szerkezetébe, a kitermelés 10-20%-ot csökken. A csökkenés oka valószínűleg, hogy az előpolimerizáció során a prepolimerek ciklizálódhatnak vagy lehetséges, hogy a telekelikus polimerek vízmaradványai csökkentik a reaktív izocianát végcsoportok mennyiségét.

5.3. A térhálók duzzadási kinetikájának vizsgálata során kapott eredmények

5.3.1. A HbPG-HDI térhálók duzzadási kinetikája

A térhálók duzzadási tulajdonságai alapvetően meghatározzák a hatóanyag felvételi képességüket, így tehát részletesen tanulmányoztam a duzzadási kinetikájukat különböző oldószerekben szobahőmérsékleten: desztillált vízben, etanolban, THF-ben, illetve Ringer-laktát oldatban.

A térhálók egyik meghatározó tulajdonsága, hogy rendelkeznek úgynevezett maximális duzzadási fokkal, ami azt jelenti, hogy korlátozott mennyiségű oldószert képesek felvenni. Ezt a maximális duzzadást befolyásoló tényezők: a térháló összetétele, a keresztkötések sűrűsége, valamint a polimer-polimer és a polimer-oldószer kölcsönhatás mértéke.

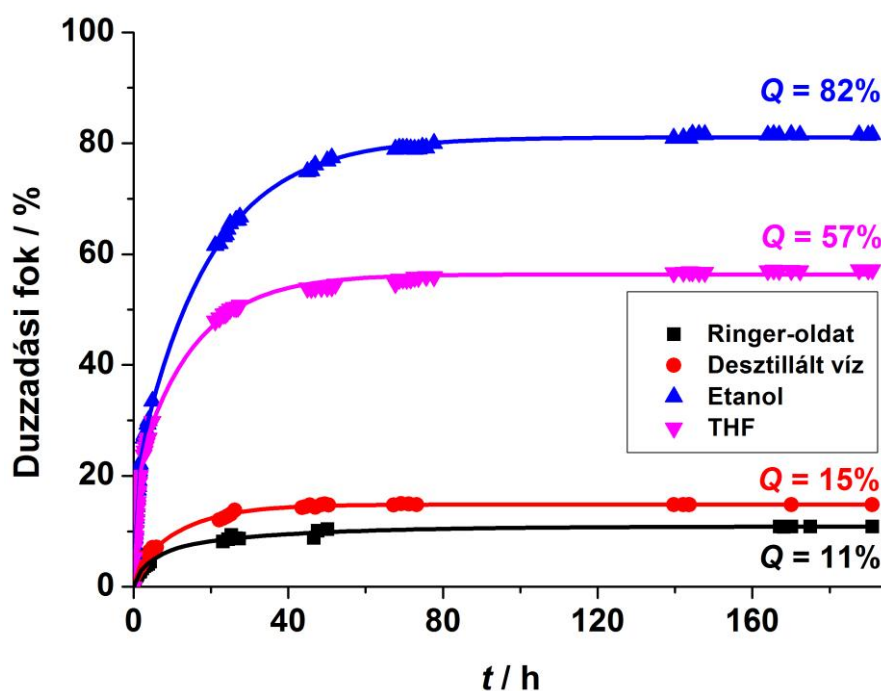
A térháló adott időpillanathoz tartozó duzzadási fokát (%-ban) az **5. egyenlet** felhasználásával számolhatjuk.

$$Q_t = \frac{m_d - m_0}{m_0} \cdot 100 \quad (5)$$

Az egyenletben Q_t jelöli a térháló duzzadási fokát az adott időpillanatban, ez egy dimenziómentes szám, m_d az időpillanathoz tartozó duzzadt térháló tömege, m_0 pedig a térháló kiindulási száraz tömege.

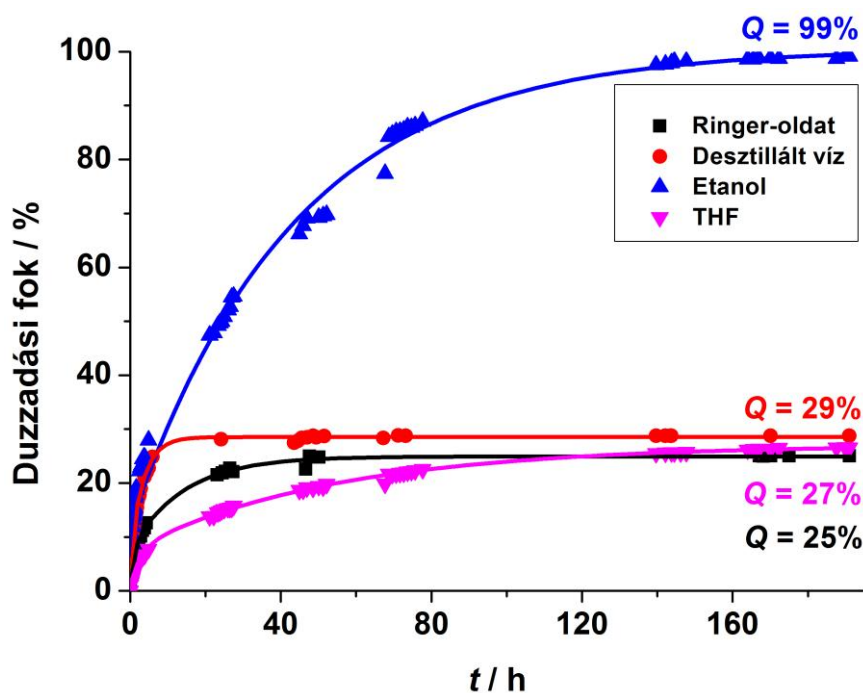
Elvégeztem a HbPG -HDI térhálók duzzadási kinetikai vizsgálatát mindkét molekulatömeg esetén, mindkét diizocianát aránynál, így a mérésekből kiderül, hogy miként hat a duzzadási tulajdonságokra a HbPG molekulatömegének, illetve NCO/OH arányának változása.

A **13. ábrán** a 2. minta (5k HbPG + 60% NCO/OH) duzzadási fokát ábrázoltam az idő függvényében.

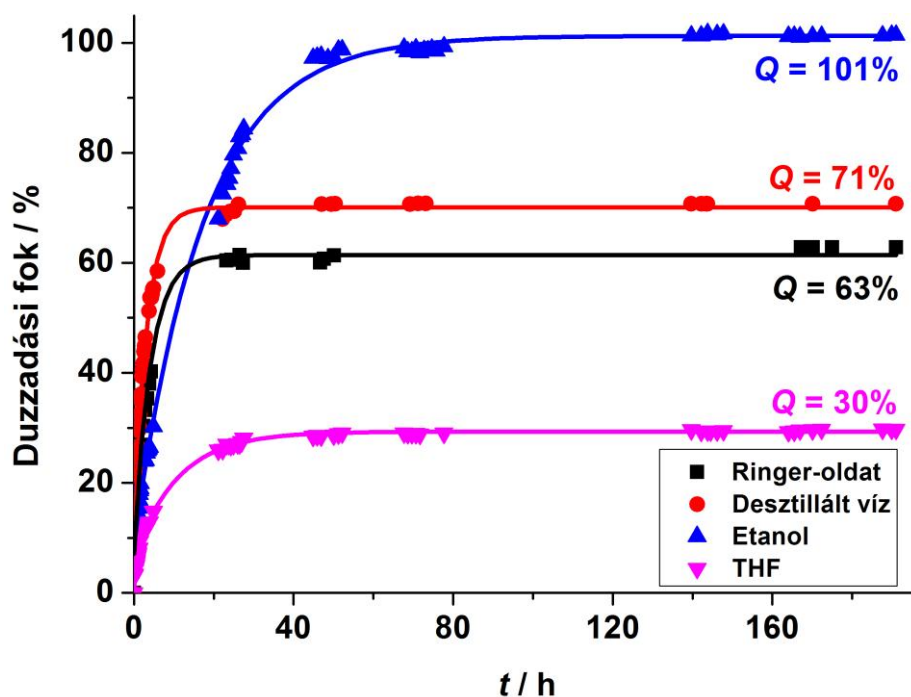


13. ábra: Az 5k HbPG + 60% NCO/OH (2. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében különböző oldószerben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)

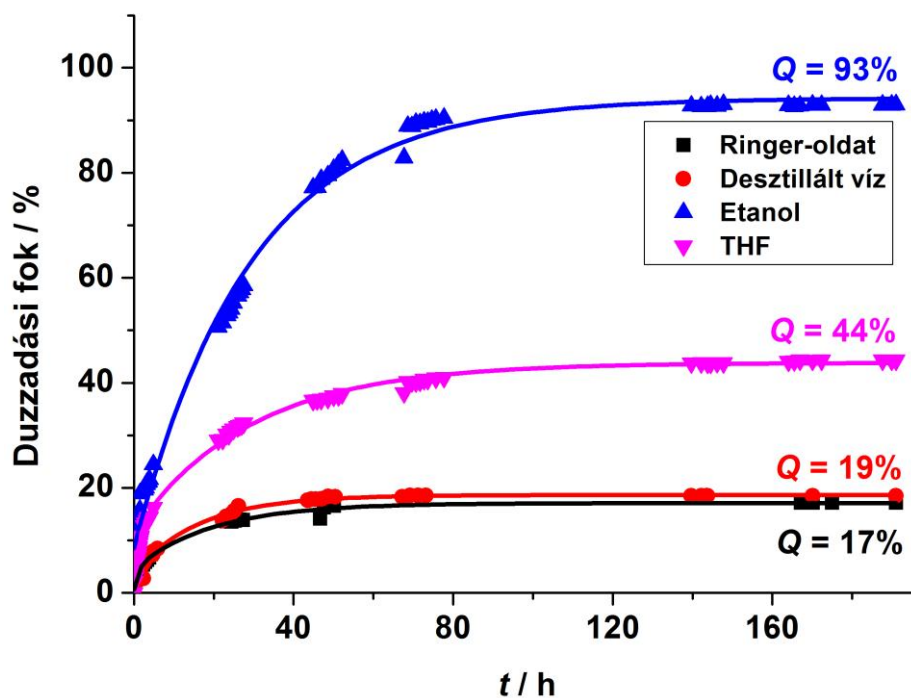
A térhálók duzzadása exponenciális kinetikát követ. A görbéről leolvasható a maximális duzzadási fokhoz tartozó idő értéke. Ebben az esetben látható, körülbelül négy nap (~96 óra) után a térháló mindhárom oldószerben, illetve Ringer-laktát oldatban is eléri egyensúlyi duzzadásának állapotát. A többi minta kinetikájának ábrázolása (**14-16. ábrákon**) található.



14. ábra: Az 5k HbPG + 40% NCO/OH (1. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)

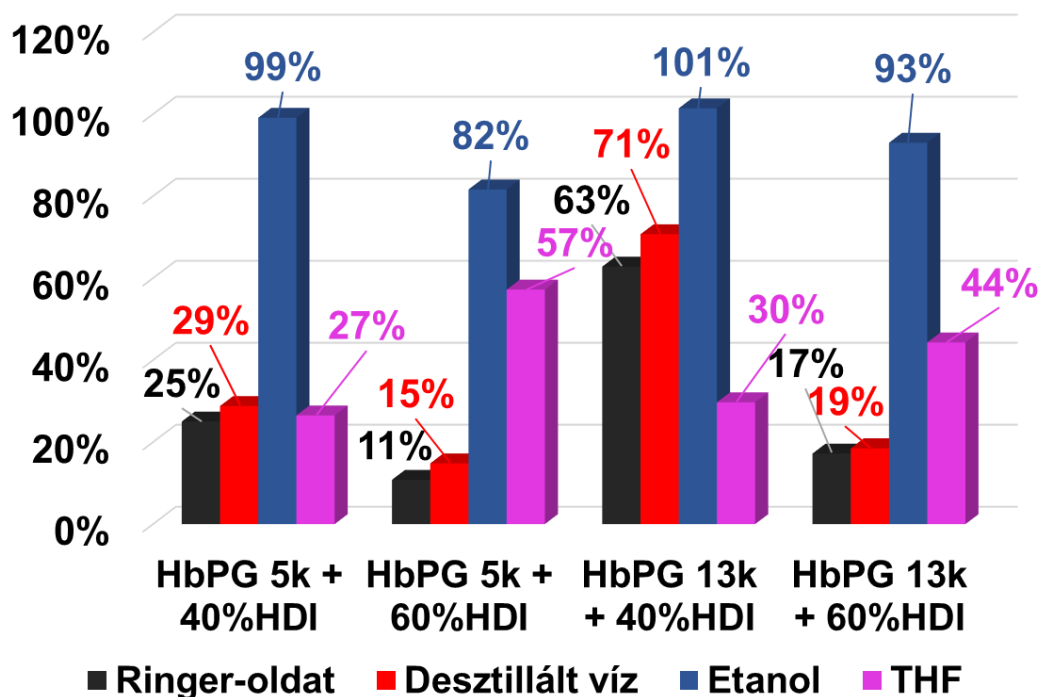


15. ábra: A 13k HbPG + 40% NCO/OH (3. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)



16. ábra: A 13k HbPG + 60% NCO/OH (4. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)

A HbPG-HDI térhálók egyensúlyi (maximális) duzzadási fok (%) értékeit a 17. ábra segítségével szemléltetem.



17. ábra: A térhálók egyensúlyi duzzadási fokainak értékei a különböző polaritású oldószerekben illetve Ringer-laktát oldatban

Ezen eredményekből arra következtethetünk, hogy mivel a térhálók jelentős duzzadást mutatnak etanolban, így az adott hatóanyag etanolos oldatában történő duzzasztással várhatóan nagy mennyiségű hatóanyag juttatható a mátrixba. Mivel vizes közegben kisebb mértékű a duzzadás, így lassú, időben elnyújtott lehet a hatóanyag-leadásának folyamata.

Megfigyelhető továbbá, hogy mindkét NCO/OH arány esetén egyformán jól duzzadtak a gélek abszolút etanolban, azonban a kisebb keresztkötő arány alkalmazása esetén (1., 3. *minták*) nagyobb fokú duzzadást mutatnak (~10%-os eltérés). Ennek oka a polimeren található elreagálatlan -OH csoport mennyisége, amely növeli a polimer-oldószer kölcsönhatásokat, valamint a makromolekulára eső uretán-kötések száma kevesebb, melyek egymással erős másodlagos kölcsönhatások révén a térháló „hard” szegmenseit alkotják.

Tetrahidrofurán esetén a 60%-os térhálók (2.,4. *minták*) jobban duzzadtak, így tehát az aprotikus oldószer a nagyobb NCO/OH aránynak kedvez.

Etanolos illetve THF-es duzzasztás esetén nem figyelhető meg jelentős különbség a HbPG molekulatömegének megváltozásával, amiből arra következtethetünk, hogy ezekben az oldószerekben az uretán-kötésekből kialakuló fázis szabja meg a térháló duzzadási tulajdonságát. Ezt támasztják alá az azonos molekulatömegű és eltérő NCO/OH aránnyal készült minták duzzadási fok értékeinek összehasonlítása, melyek szerint jelentős duzzadási fok növekedést tapasztalunk THF-ben a keresztkötések sűrűségének növelésével.

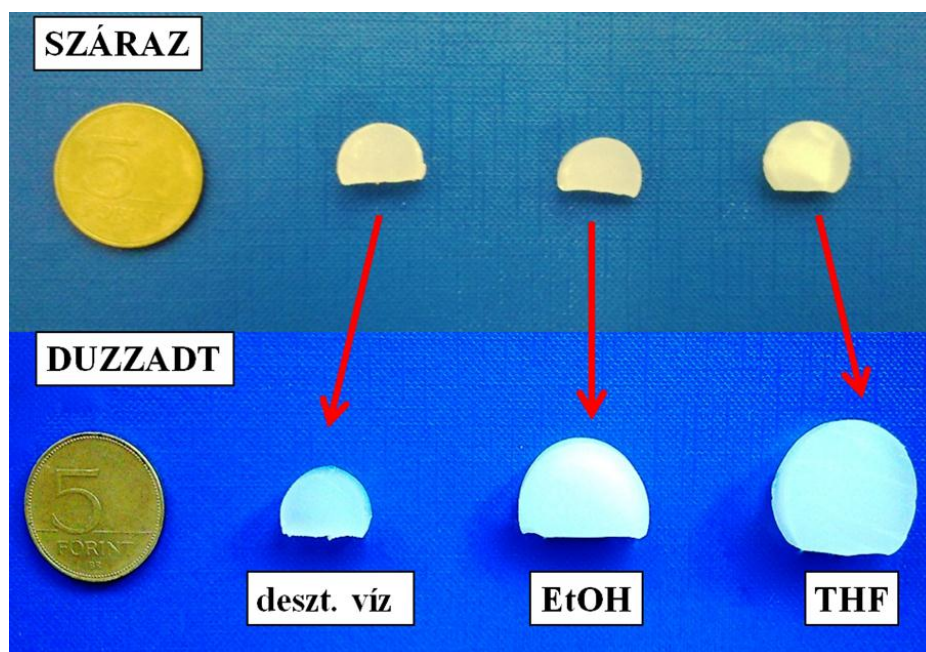
A desztillált vízben történő mérésekből kiderült, hogy kisebb NCO/OH aránynál jelentős különbség adódik az eltérő molekulatömegű HbPG-ből készült géleknél. A nagyobb molekulatömegű HbPG-t tartalmazó térháló közelítőleg kétszer annyi vizet képes felvenni, mint a kisebb molekulatömegű minta. Ennek magyarázata, hogy vízben a duzzadásra képes fázis elsődlegesen a HbPG, melynek a molekulatömeg növekedésével a kompakt szerkezet ellenére nő a hidrodinamikai térfogata, valamint kisebb a keresztkötések sűrűsége, és jóval több szabad -OH csoport található a térháló szerkezetében, így a polimer-víz közötti másodlagos kölcsönhatások nagyobb mértékűek, mint a kisebb molekulatömegű HbPG alkalmazása esetén.

A mérések eredményei alapján az is kijelenthető, hogy a Ringer-laktát oldatban és a desztillált vízben mutatott duzzadás között nincs számottevő eltérés, a kis eltérés az eltérő ionerősségből adódik. Kijelenthető tehát, hogy a desztillált víz a hatóanyag-leadásának modellezésére alkalmas oldószer.

5.3.2. A kotérhálók duzzadási kinetikája

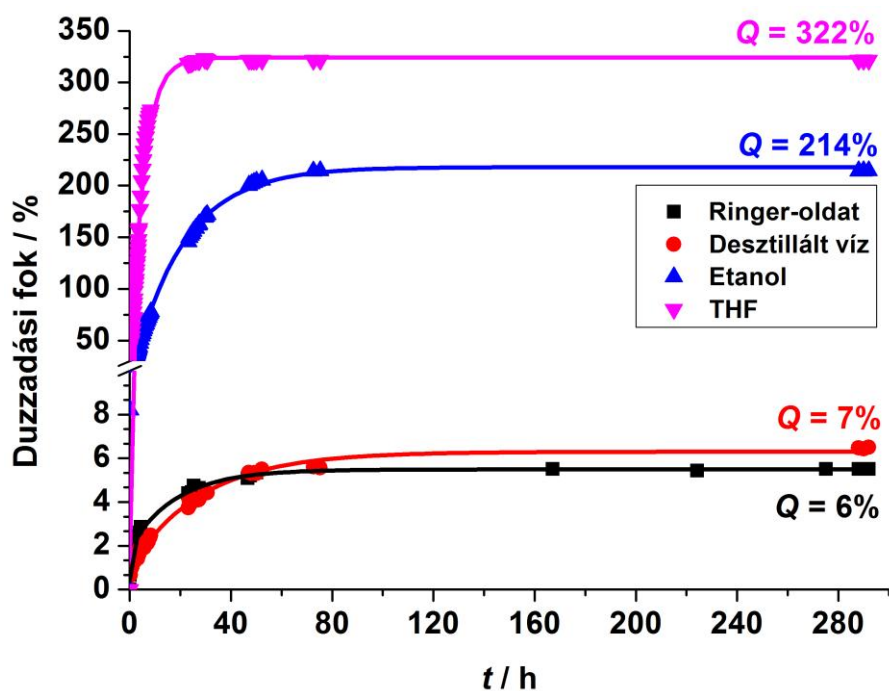
Az előzőekhez hasonlóan a duzzadást itt is Ringer-laktát oldatban, desztillált vízben, etanolban és THF-ben tanulmányoztam 25 °C-on.

A 8. minta (*HbPG(13100) + 80% HDI + 0,4 PTHF650 (NCO-ra)*) kezdeti és a különböző oldószerekben duzzasztás utáni állapotát a **18. ábra** szemlélteti, ugyanezen minta duzzadási kinetikáját a **19. ábra** mutatja.

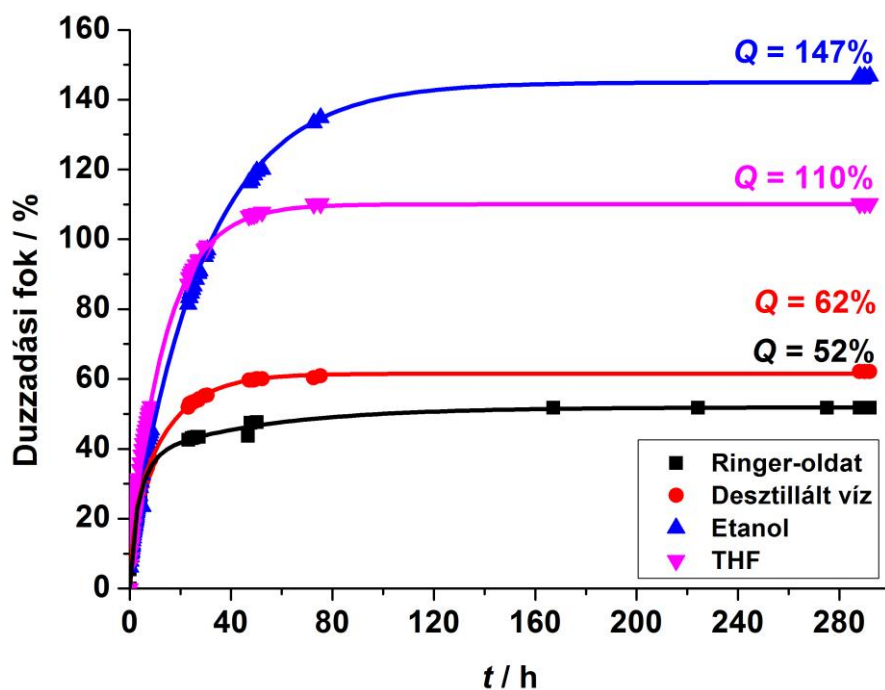


18. ábra: A 8. minta duzzadás előtti, utáni állapota a különböző oldószerekben (desztillált víz, EtOH, THF)

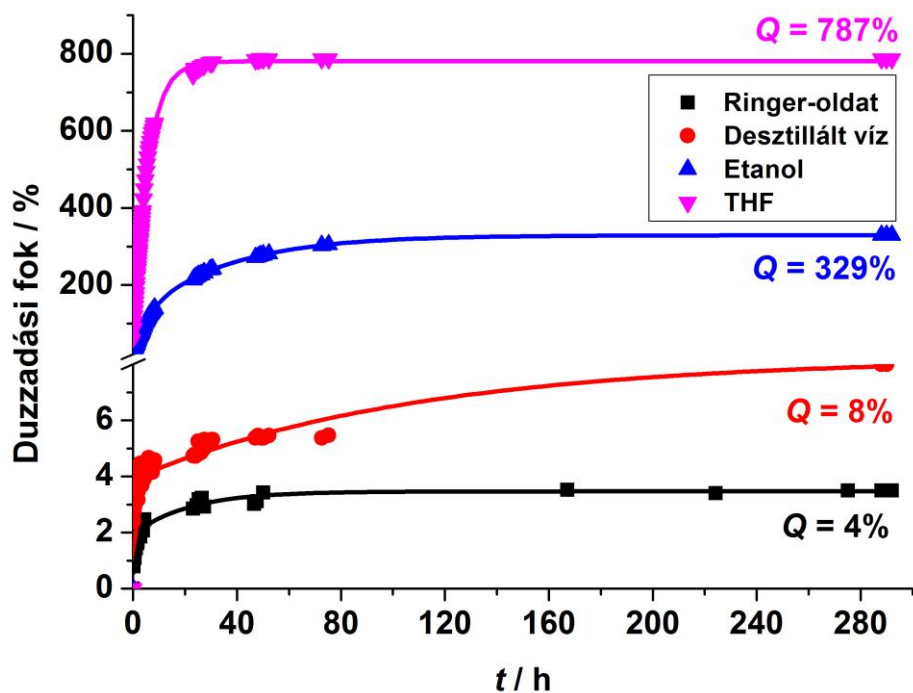
A többi kotérháló (5-7. minták) duzzadási kinetikája során mért eredményeket a **20-22. ábra** szemlélteti. A kotérhálók maximális duzzadási fokainak értékeit a **23. ábra** teszi szemléletesebbé.



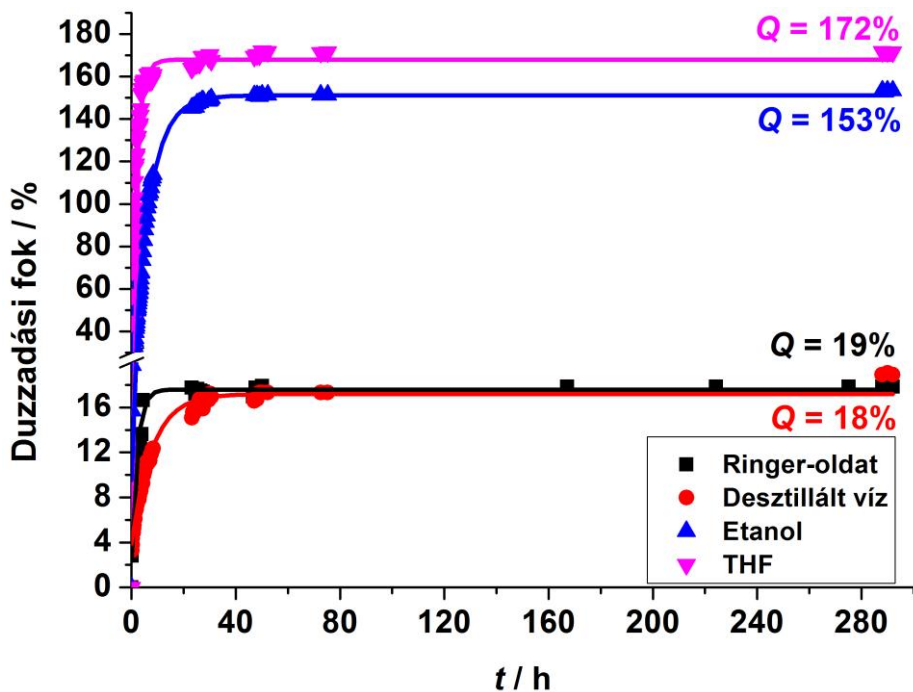
19. ábra: A 13k HbPG + 80% HDI + 0,4 PTHF650 (8. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)



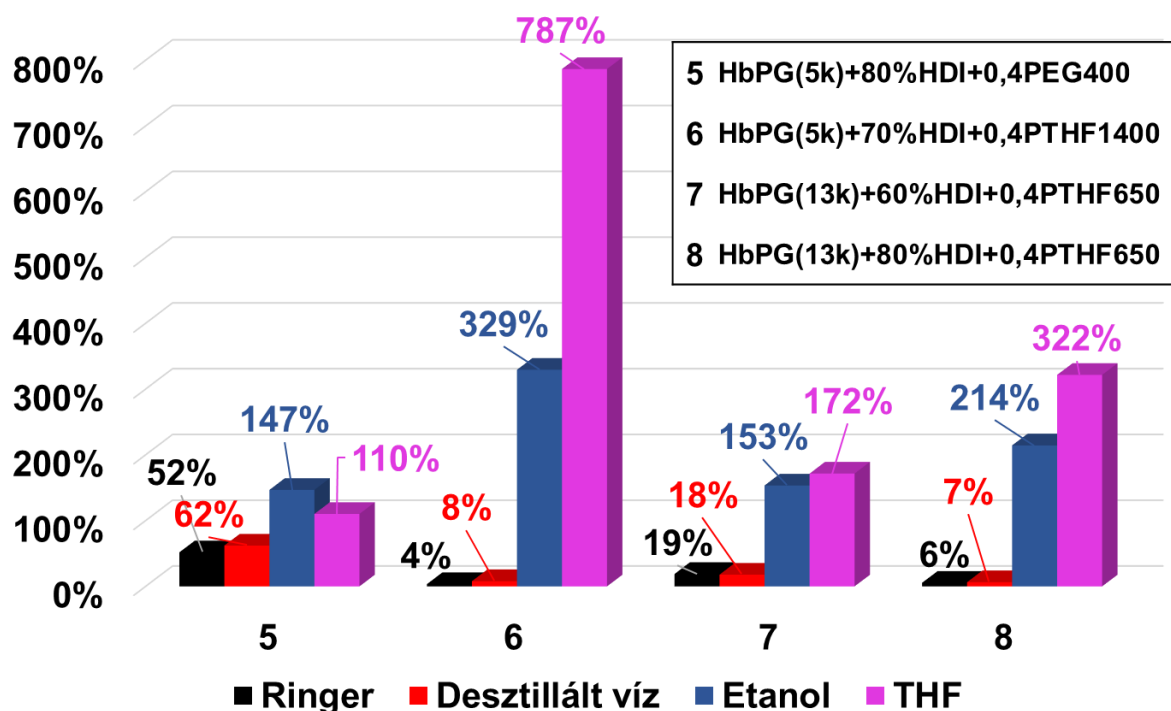
20. ábra: Az 5k HbPG + 80% HDI + 0,4 PEG400 (5. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)



21. ábra: Az 5k HbPG + 70% HDI + 0,4 PTHF1400 (6. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)



22. ábra: A 13k HbPG + 60% HDI + 0,4 PTHF650 (7. minta) térháló duzzadási foka az idő függvényében a különböző oldószerekben (Q = egyensúlyi duzzadási fok)



23. ábra: A kotérhálók egyensúlyi duzzadási fokainak értékei a különböző polaritású oldószerekben illetve Ringer- laktát oldatban

Az eredmények alapján elmondható, hogy PEG molekula építése a térháló szerkezetébe megnöveli a duzzadási képességét desztillált vízben, ami az adott hatóanyag gyorsabb leadását okozhatja, így ezt abban az esetben lenne célszerű alkalmazni, ha növelni akarjuk a komponens mátrixból való kioldódásának sebességét.

Ha a 7. és 8. mintát tekintjük, amelyek esetében csak a diizocianát hidroxil-csoportokra eső mennyisége, azaz a keresztkötés-sűrűség változott, a nagyobb NCO/OH arány alkalmazása jelentősen javítja a gél maximális duzzadását etanolban és közel harmadára csökkenti desztillált vízben, így a kotérháló alapú mátrixok tervezésénél ezen paraméter változtatásával befolyásolni lehet a duzzadást és ezáltal várhatóan a hatóanyag kioldódás sebességét is.

A közel kétszeres molekulatömegű PTHF alkalmazása jelentősen javítja a duzzadási képességet, THF esetén például a 6. minta tömegének majdnem nyolcszorosát képes felvenni, etanolban is tömegének közel a háromszorosát, miközben vízben igen csekély duzzadást mutat, így várhatóan nagyobb molekulatömegű hidroxil-telekelikus polimert alkalmazva csökkenthetjük a hatóanyag diffúziójának sebességét.

5.4. A térhálók által felvett hatóanyag mennyiségének meghatározása

Célom, hogy olyan hatóanyag-hordozó mátrixot állítsak elő, amely lassú hatóanyag leadásra képes. Mivel a hatóanyag leadását desztillált vízben vizsgáltam, így az a kedvező, ha az adott gél desztillált vízben kevésbé duzzad, hiszen így várhatóan lassabban engedi ki a szerkezetében tárolt hatóanyagot. Az eredmények szerint a térhálók közül erre csak a nagyobb százalékban keresztkötötték képesek, hiszen a 40%-os NCO/OH arányú minták viszonylag rövid idő alatt jelentős mértékű duzzadást mutatnak desztillált vízben, csakúgy, mint etanol esetén. A hatóanyag- felvételének és leadásának meghatározására irányuló vizsgálatokat ezért a nagyobb százalékban keresztkötött térhálókkal (2., 4. *minták*), illetve a kotérhálókkal végeztem.

A hatóanyag felvételt teofillinnel telített etanol oldatban végeztem, mivel a térhálók jelentős duzzadást mutattak etanolban, így etanolos közegű oldatban nagyobb mennyiségű hatóanyag felvétele várható. Ismert tömegű gél helyeztem ismert térfogatú oldatba, majd állni hagytam az oldatban a korábban meghatározott egyensúlyi duzzadás eléréséig. Ezután a térhálókat vákuumszáritó szekrényben tömegállandóságig szárítottam. Az így nyert teofillinnel töltött térháló tömegéből és a kiindulási száraz tömeg különbségéből kiszámítottam a felvett teofillin mennyiségét. Emellett UV-látható spektrofotometriás méréssel is meghatároztam a felvett mennyiséget úgy, hogy meghatároztam a duzzadás után visszamaradt ismert térfogatú oldat koncentrációját. A térhálók által felvett teofillin mennyiségét a **7. táblázatban** foglaltam össze.

7. táblázat: A térhálók által felvett teofillin mennyisége

Minta	Minta összetétele	A felvett teofillin mennyisége mg / 1000 mg térhálóra vonatkoztatva	
		Tömegmérés alapján	UV mérés alapján
2	HbPG(5347)+60%HDI	7,82	6,92
4	HbPG(13117)+60%HDI	8,11	7,69
5	HbPG(5347)+80%HDI+0,4PEG400	6,45	7,67
6	HbPG(5347)+70%HDI+0,4PTHF1400	17,56	24,73
7	HbPG(13117)+60%HDI+0,4PTHF650	20,04	18,89
8	HbPG(13117)+80%HDI+0,4PTHF650	5,96	6,87

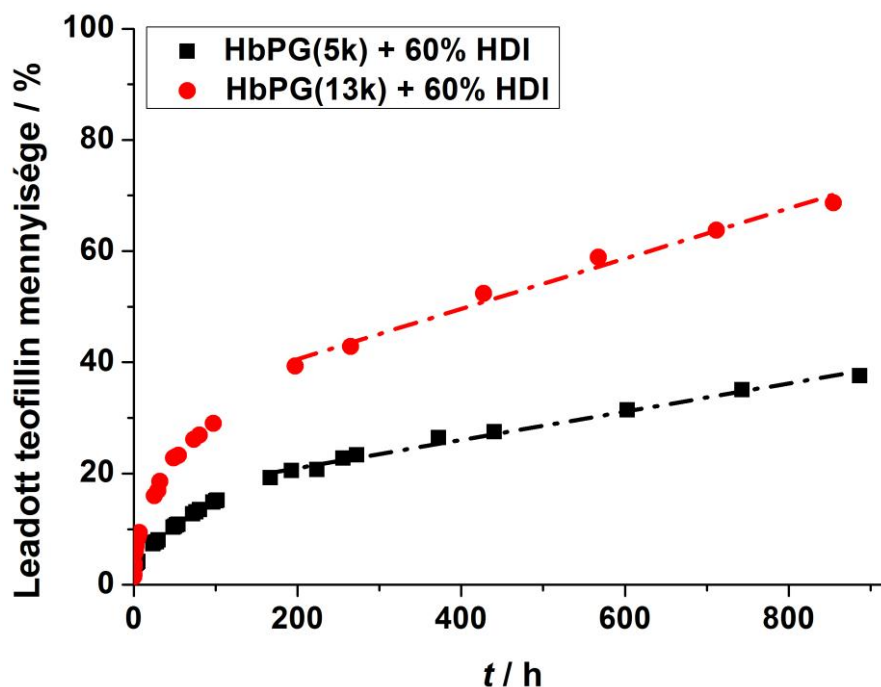
Az eredmények szerint az UV/VIS mérés és a tömegmérésből származó értékek csak kis mértékben térnek el. Megállapítható, hogy a HbPG-HDI térhálók esetén a hatóanyag mennyiségének felvételét nem befolyásolta számottevően a HbPG eltérő molekulatömege. Ezzel szemben a különböző hidroxil-telekelikus polimerek szerkezetbe építése jelentős különbségeket eredményez a hatóanyag felvétel szempontjából. Az eredmények alapján a kotérhálók esetében hatóanyag-felvétel szempontjából a PTHF kedvezőbbnek bizonyult, mint a PEG. A PTHF előpolimerizációjával a poliuretánban létrejövő lágy szegmensnek köszönhetően jelentősen, akár duplájára növelhető a felvett teofillin mennyisége (4., 7. *minták*).

A duzzadási kinetika 7., 8. *minták* esetén azt mutatta, hogy a nagyobb NCO/OH arányú 8. *minta* jobban duzzad etanolban, azonban a 7. *minta* közel háromszor több teofillint volt képes felvenni. Ennek oka feltételezhetően, hogy a 8. *térháló* nagyobb számú uretán-kötést tartalmaz, melynek erős hidrogén-híd képző sajátsága (uretán-uretán között) gátolhatja/akadályozhatja a teofillin molekuláinak a térhálóba történő bejutását. Ezen feltételezésünket a későbbiekben további vizsgálatokkal kívánjuk alátámasztani.

5.5. A térhálók hatóanyag-leadásának időfüggése

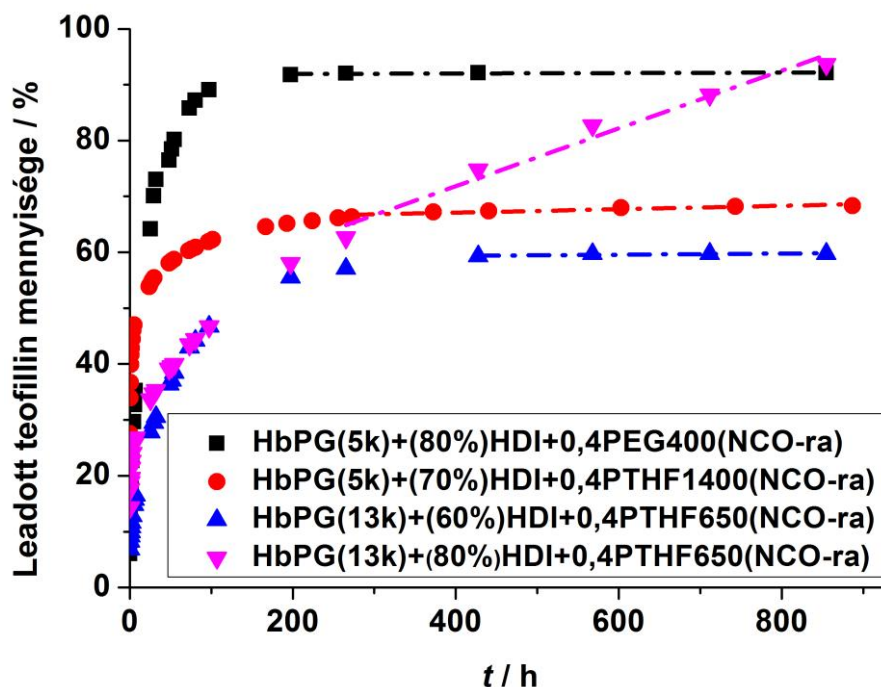
Az általam előállított térhálók a hatóanyag-leadó rendszereken belül az úgynevezett mátrix-kontrollált rendszerek csoportjába sorolhatók. Az ilyen jellegű rendszereknél a hatóanyag egyenletesen eloszlva található a térháló szerkezetében. A hatóanyag-leadásának sebessége függ a hatóanyag mátrixban lévő koncentrációjától, a polimerrel való kölcsönhatásának erősségétől, a diffúziós koefficiensétől, és a mátrix duzzadási tulajdonságaitól.

A leadás követése során a teofillinnel töltött száraz térhálót ismert térfogatú desztillált vízbe helyeztem. Kezdetben gyakori később nagyobb időközönként cseréltem a desztillált vizet, az így kapott teofillin oldatok koncentrációját UV-látható spektrofotométer segítségével meghatároztam, és így információt nyertem a leadott hatóanyag mennyiségéről. A 24. *ábra* a térhálók, a 25. *ábra* a kotérhálók hatóanyag-leadását szemlélteti az idő függvényében.



24. ábra: A térhálók hatóanyag-leadása az idő függvényében

A felvett teofillin mennyisége megközelítőleg megegyezett a két térháló esetén, viszont a leadás nem egyforma jellegű. A kezdeti telítési szakaszokon látható hirtelen nagy mennyiségben leadott hatóanyag a térháló felületéhez közeli rétegből származhat, azaz kezdetben a mátrix külső régiója duzzadni kezd és a mátrix-oldószer határfelületénél a koncentráció különbség hatására gyorsan megkezdődik a hatóanyag leadása. Az egyensúlyi duzzadás elérése után (körülbelül 200 óra) a hatóanyag-leadásának sebessége lineárisan közelíthető, tehát innentől kezdődik meg a térháló belsejében kötött hatóanyag lassú diffúzióval történő leadása. Várhatóan ezt követően egy végső telítési szakasz következik, melynek megismerésére jelen vizsgálatainkat tovább folytatjuk. Ez a szakasz az előállított térhálók esetében nem következik be közel öt hét (~ 880 óra) után sem, így a térhálók alkalmasak lehetnek kontrollált, hosszú távú hatóanyag-leadásra.



25. ábra: A kotérhálók hatóanyag-leadása az idő függvényében

A kotérhálók esetén is megfigyelhető a kezdeti hirtelen növekedési szakasz, mely a PEG, illetve az 1400 g/mol molekulatömegű PTHF tartalmú mintánál igen jelentős. Az 1400 g/mol politetrahydrofuránt tartalmazó térháló szerkezete porózusabb a többinél, ezzel magyarázható a a rövid időn belül bekövetkező nagymértékű hatóanyag-leadás. A PEG-es minta a duzzadási kinetikai vizsgálatoknak megfelelően desztillált vízben is jelentősen duzzad, így ezen térháló lassú leadásra nem alkalmas. A két 650 g/mol PTHF-et tartalmazó gélek esetén csak a keresztkötés-sűrűsége változott: a nagyobb arányban keresztkötött esetben egyenletes leadást látunk, míg a kisebb esetén lényegesen kisebb meredekségű lineáris illeszthető, azaz lassabb a diffúzió sebessége.

Összességében elmondható, hogy mind a HbPG-HDI térhálók, mind a politetrahydrofuránt tartalmazó kotérhálók képesek hatóanyag-hordozásra, illetve a felvett mennyiség leadására.

Az eredményeim alapján, a HbPG molekulatömegével, a keresztkötések sűrűségével és a kopolimer sajátosságaival szabályozhatók a térhálók duzzadási és hatóanyag-leadási tulajdonságai. Így alkalmasak lehetnek tehát, olyan biokompatibilis hatóanyag-hordozó rendszerek tervezésére, amelyek képesek kontrollált hatóanyag-leadásra.

6. Összefoglalás

Munkám során sikeresen állítottam elő két különböző molekulatömegű hiperelágazós poliglicidolt anionos gyűrűfelníylásos multielágazásos polimerizációval anilin iniciátor alkalmazása mellett.

Az így nyert biokompatibilis polimerből HbPG alapú, az irodalomban még nem említett, biokompatibilis poliuretán térhálókat állítottam elő. A térhálók előállítása során különböző NCO/OH arányokat alkalmaztam, valamint eltérő molekulatömegű hidroxil-telekelikus polimerek (PEG, PTHF) és HDI előpolimerizációjával HbPG alapú kotérhálókat szintetizáltam.

Ezt követően az előállított hidrogélek duzzadási kinetikáját tanulmányoztam eltérő polaritású oldószerekben, illetve az élő szervezethez hasonló körülményeket biztosító izotóniás sóoldat keverékben, Ringer-laktát oldatban.

Céлом volt olyan hatóanyag-hordozó mátrix előállítása, amely lassú hatóanyag-leadásra képes. Mivel az általam előállított, új hiperelágazásos polimereken alapuló hidrogélek jelentős duzzadást mutattak etanolban, így a nagyobb mennyiségű bevitel céljából a hatóanyag felvételt etanolos oldatban végeztem. A duzzadási vizsgálatok eredménye alapján, a nagy mennyiségű hatóanyag mátrixba történő juttatása céljából az etanolt választottam, mellyel nagymértékű duzzadási fokot értem el a vizsgált oldószerek között. A hatóanyag-leadását desztillált vízben vizsgáltam, így az volt kedvező, ha az adott gél desztillált vízben kevésbé duzzad, így képes lassan leadni a felvett hatóanyag mennyiségét.

Az eredmények szerint alapján, a nagyobb százalékban keresztkötöttek HbPG-HDI illetve a lágy szegmenseknek köszönhetően, az eltérő duzzadási tulajdonságokkal rendelkező kotérhálók alkalmasak voltak a hatóanyaggal történő vizsgálatokra.

A továbbiakban egy modellhatóanyag, a teofillin segítségével gravimetriásan és UV-látható spektroszkópiás módszerrel meghatároztam a gélek által felvett hatóanyag mennyiséget, majd szintén spektrofotometriás módszerrel követtem a hatóanyag-leadásának időbeni lefutását. A térhálók a felvett hatóanyagot kezdetben nagyobb mennyiségben, majd az egyensúlyi duzzadás elérése után egyenletes sebességgel adták le.

Eredményeim alapján kijelenthető, hogy olyan biokompatibilis HbPG alapú poliuretán térhálók és kotérhálók állíthatók elő, melyek duzzadási és hatóanyag-leadási tulajdonságai szabályozhatók az összetétellel, és így alkalmasak lehetnek mátrix kontrollált hatóanyag-leadó rendszerekként viselkedni.

Az általam előállított térhálók új lehetőséget jelenthetnek a jövőben költségkímélő, gyors, egylépéses eljárással biokompatibilis hatóanyag-hordozó rendszerek előállítására.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Mitsutoshi Jikei, Masa-aki Kakimoto: *Progress in Polymer Science* **2001**, 26, 1233-1234
- [2] Petrini P, Farè S, Piva A, Tanzi MC: *Journal of Material Science*, **2003**, 14, 683-686
- [3] Luiza M. Gradinaru,* Constantin Ciobanu, Stelian Vlad, Maria Bercea, Marcel Popa: *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2012**, 51, 12344-12354
- [4] Marion H. M. Oudshoorn, Roel Penterman, Robert Rissmann, Joke A. Bouwstra, Dirk J. Broer, and Wim E. Hennink*: *Langmuir*, **2007**, 23, 11819-11825
- [5] Robert Langer: *Accounts of Chemical Research*, **1993**, 26, 537-542
- [6] Omathanu Pillai, Ramesh Panchagnula: *Current Opinion in Chemical Biology*, **2001**, 5, 447-451
- [7] Pohlmann AR, Fonseca FN, Paese K, Detoni CB, Coradini K, Beck RC, Guterres SS: *Expert Opinion in Drug Delivery*, **2013**, 10, 623-638
- [8] Lilia S. Ulanova, Golnaz Isapour, Atoosa Maleki, Shirin Fanaian, Kaizheng Zhu, Antje Hoenen, Cheng Xu, Øystein Evensen, Gareth Griffiths, Bo Nyström: *Journal of Applied Polymer Science*, **2014**, 131, 40714
- [9] Sung Wan Kim, You Han Bae, Teruo Okano: *Pharmaceutical Research*, **1992**, 9, 283-290
- [10] Namkung S, Chu CC: *Journal of Biomaterials Science*, **2007**, 18, 901-924
- [11] Sun XF, Wang HH, Jing ZX, Mohanathas R: *Carbohydrate Polymers*, **2013**, 92, 1357-66
- [12] Kosmas Deligkaris*, Tadele Shiferaw Tadele, Wouter Olthuis, Albert van den Berg: *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2010**, 147, 765-766
- [13] Takashi Miyata*, Tadashi Uragami, Katsuhiko Nakamae: *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2002**, 54, 79-80
- [14] Allan S. Hoffman*: *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2002**, 54, 6-7
- [15] Syed K. H. Gulrez, Saphwan Al-Assaf, Glyn O Phillips: *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering-From Analysis and Modeling to Technology Applications*, **2011**, 117-119
- [16] Yong Qiu, Kinam Park*: *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001**, 53, 322-323
- [17] <https://ag.arizona.edu/yavapai/anr/hort/byg/archive/hydrogels.html>
- [18] <http://www.allaboutvision.com/contacts/silicone-hydrogel.html>
- [19] <http://en.wikipedia.org/wiki/Gel/Hydrogels>
- [20] Nikolaos A Peppas: *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **1997**, 2, 531-537

- [21] Vandenberg, E. J.: *Polym. Chem. Ed.*, **1985**, 23, 915
- [22] Tokar, R.; Kubisa, P. Penczek, S.; Dworak, A. *Macromolecules*, **1994**, 27, 320.
- [23] Dworak, A.; Walach, W.; Trzebicka, B.: *Macromolecular Chemistry and Physics*, **1995**, 196, 1963
- [24] Hölter, D.; Burgath, A.; Frey, H. *Acta Polym.* **1997**, 48, 30.
- [25] Hölter, D.; Burgath, A.; Frey, H. *Acta Polym.* **1997**, 48, 298
- [26] Alexander Sunder, Ralf Hanselmann, Holger Frey*, Rolf Mülhaupt: *Macromolecules*, **1999**, 32, 4240-4246
- [27] Daniel Wilms, Frederik Wurm, Jörg Nieberle, Paul Böhm, Ulrike Kemmer-Jonas, Holger Frey*: *Macromolecules*, **2009**, 42, 3230-3236
- [28] Nikolaos A Peppas: *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **1997**, 2, 531-537
- [29] Marion H. M. Oudshoorn, Robert Rissmann, Joke A. Bouwstra, Wim E. Hennink*: *Biomaterials*, **2006**, 27, 5471-5479
- [30] Irina Postnova, Vladimir Silant'ev, Min Hee Kim, Ga Young Song, Il Kim, Chang-Sik Ha, Yury Shchipunov*: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2013**, 103, 31-37
- [31] Nina M.K. Lamba, Kimberly A. Woodhouse, Stuart L. Cooper: *Polyurethanes in Biomedical Applications*, **1997**, 1-16
- [32] G. Behrendt, B. W. Naber: *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, **2009**, 44, 3-13
- [33] Takao Someya: *Stretchable Electronics*, 2012 (7.1.2)
- [34] <http://hu.wikipedia.org/wiki/Ringer-oldat>
- [35] Tekade AR, Gattani SG: *Pharmaceutical Development and Technology*, **2009**, 14, 380-387
- [36] Shozo Miyazaki, Wataru Kubo, David Attwood: *Journal of Controlled Release*, **2000**, 67, 275-280