

——— Országos Tudományos Diákköri Dolgozat ———

SZABÓ TÍMEA

**Fáziskizárásos polimerizációval  
előállított poli(2-hidroxietil-metakrilát)  
pórusos hidrogélek, mint hatóanyag  
leadó mátrixok**

Témavezetők:

Dr. Fodor Csaba, tud. munkatárs  
MTA TTK AKI Polimer Kémiai Csoport  
és

Dr. Iván Béla, egyetemi magántanár  
ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék  
és MTA TTK AKI Polimer Kémiai Csoport



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

— Budapest, 2014 —

# Tartalomjegyzék

|           |                                                                                |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Bevezetés és előzmények .....</b>                                           | <b>1</b>  |
| 1.1.      | Bevezetés és történeti áttekintés.....                                         | 1         |
| 1.2.      | Makromolekulák és polimerizáció .....                                          | 3         |
| 1.2.1     | Idális élő és kváziélő polimerizáció .....                                     | 5         |
| 1.3.      | Hidrogélek.....                                                                | 7         |
| 1.3.1     | Hidrogélek tulajdonságai és csoportosításuk .....                              | 8         |
| 1.3.2     | Hidrogélek előállításának módjai.....                                          | 10        |
| 1.3.3     | Hidrogélek duzzadási viselkedése .....                                         | 11        |
| 1.4.      | 1.4. Pórusos anyagok .....                                                     | 16        |
| 1.4.1     | Pórusos hidrogélek előállítása.....                                            | 16        |
| 1.4.2     | Pórusos hidrogélek tulajdonságai.....                                          | 17        |
| 1.4.3     | Pórusos hidrogélek hatóanyag leadása.....                                      | 18        |
| 1.4.4     | Pórusos hidrogélek alkalmazási lehetőségei .....                               | 21        |
| <b>2.</b> | <b>Célkitűzések .....</b>                                                      | <b>24</b> |
| <b>3.</b> | <b>Kísérleti rész .....</b>                                                    | <b>25</b> |
| 3.1.      | Felhasznált anyagok .....                                                      | 25        |
| 3.2.      | Poli(2-hidroxietil-metakrilát) hidrogélek és pórusos térhálók előállítása..... | 26        |
| 3.3.      | Polimer-oldószer térfogati frakció meghatározása.....                          | 27        |
| 3.4.      | Hidrogélek duzzadási viselkedése.....                                          | 27        |
| 3.5.      | Teofillin hatóanyag leadás vizsgálata .....                                    | 28        |
| 3.6.      | Vizsgálati módszerek .....                                                     | 29        |
| 3.6.1     | NMR spektroszkópia .....                                                       | 29        |
| 3.6.2     | Pásztázó elektronmikroszkópia.....                                             | 30        |
| 3.6.3     | UV-látható spektroszkópia.....                                                 | 31        |
| <b>4.</b> | <b>Eredmények és tárgyalásuk.....</b>                                          | <b>33</b> |
| 4.1.      | PHEMA hatóanyag leadó mátrixok előállítása.....                                | 33        |
| 4.1.1     | PHEMA hidrogélek előállítása .....                                             | 33        |
| 4.1.2     | Pórusos PHEMA hidrogélek előállítása.....                                      | 33        |
| 4.2.      | Polimer-oldószer arány megoszlása .....                                        | 35        |
| 4.3.      | Duzzadási viselkedés és duzzadási kinetika .....                               | 37        |
| 4.4.      | Szerkezet vizsgálatok .....                                                    | 40        |
| 4.5.      | Pórusos PHEMA polimerek hatóanyag leadása.....                                 | 43        |
| <b>5.</b> | <b>Összefoglalás .....</b>                                                     | <b>47</b> |
| <b>6.</b> | <b>Irodalomjegyzék .....</b>                                                   | <b>48</b> |

## ***Köszönetnyilvánítás***

---

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek, Dr. Fodor Csaba tudományos munkatársnak és Prof. Iván Bélának, az MTA levelező tagjának a munkámban nyújtott segítségért, támogatásukért és tanácsaikért.

Köszönöm az MTA TTK AKI Polimer Kémiai Osztály minden egyes dolgozójának, különösen Kasza Györgynek és Dr. Kali Gergely Áronnak, hogy gyakorlati munkám során mindig segítségemre voltak, és hasznos tanácsokkal láttak el, illetve Podlaviczki Blankának a sok segítségért, amit munkám során nyújtott.

Hálával tartozom Palcsu Katalin Tündének és Dr. Jakab Zsolt Krisztiánnak, hogy segítséget nyújtottak a mintáim liofilizálásánál.

Külön köszönettel tartozom Drotár Eszternek a kiváló SEM felvételekért.

Köszönet illeti szüleimet, páromat és családomat, hogy tanulmányaim és munkám során kitartóan támogatnak jelenleg is.

TDK munkám támogatásáért és feltételeinek biztosításáért köszönetet szeretnék mondani a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézetének és az Eötvös Loránd Tudományegyetemnek.

## **1. Bevezetés és előzmények**

---

### **1.1 Bevezetés és történeti áttekintés**

A hidrogélek a polimerek egy különleges tulajdonságokkal rendelkező csoportját alkotják. Ezek olyan háromdimenziós térhálós polimerek, melyek hidrofíl tulajdonságaiknak köszönhetően vízben duzzadni képesek. Felépülhetnek homo- és kopolimer láncokból, de az egyféle polimerből felépülő gélek az elterjedtebbek a gyakorlati alkalmazásukat tekintve. Sokszerűségüknek köszönhetően már évtizedek óta használunk polimer hidrogéleket, mindennapi életünk során is kapcsolatba kerülünk velük.

Az első vízmegkötő polimert 1938-ban szintetizálták akrilsav és divinil-benzol termikus polimerizációjával [1,2]. A hidrogélek első generációjának megjelenése is ehhez az időszakhoz köthető. Az első hidrogél típusú anyagok közé tartoztak a poli(vinil-alkohol)-ból (PVA) készült gélek, melyeket már a II. világháború sebészei is alkalmaztak főként csontszövet pótlására. A korai hidrogélek másik fontos csoportját képezték a poli(akrilamidok) (PAAm), melyeknek szintén fontos szerep jutott az orvoslásban. Az első mai értelemben vett hidrogélek azonban csak az 1950-es évek végén jelentek meg. Ezek az anyagok hidroxialkil-metakrilát alapúak voltak, és 40-50%-os duzzadásra voltak képesek, azaz jóval hatékonyabban kötötték meg a vizet, mint elődeik [1-3]. Ez az érték az akkori újtás ellenére jelentősen elmarad a mai 90% feletti értékektől, ebből is látható, hogy az azóta eltelt idő alatt milyen nagy figyelmet szenteltek a hidrogél típusú anyagok fejlesztésére. Az első biológiai felhasználásra tervezett hidrogél a poli(2-hidroxi-etil-metakrilát) (PHEMA) volt, melyet 2-hidroxi-etil-metakrilát és etilén-glikol-dimetakrilát (EGDMA) kopolimerizációjával állítottak elő. Ez a térhálós anyag volt az első kontaktlencse [1,2]. Később, hogy a lencsék tulajdonságait javítsák, különböző, szintén hidrofíl jellegű polimerekkel (*N*-vinil-pirrolidon, metakrilsav) vitték kopolimerizációs reakcióba a PHEMA térhálókat, ezzel tovább javítva oxigénáteresztő képességüket és duzzadási tulajdonságaikat. A poli(etilén-glikol) (PEG) alapú gélek szintén nagy figyelmet kaptak az 1960-as évektől kezdve, köszönhetően biokompatibilitásának és fehérje megkötő tulajdonságának. A szintetikus anyagok mellett szintén nagy érdeklődés övezte a természetes anyagokból előállított hidrogéleket. Az első természetes alapú gél a cellulóz felhasználásával készült, melyet főként hatóanyag leadó mátrixként alkalmaztak [1-3].

A hidrogélek második generációja már jóval érdekesebb és komplexebb tulajdonságokkal rendelkezik. Ez a csoport egy olyan törekvés mentén alakult ki, mely a kémiai energia

átalakítását mechanikai változásokká hivatott előidézni. Így alakult ki a hidrogéleken belül az intelligens anyagok csoportja. Ezek a gélek érzékenyek a környezeti ingerekre, így arra valamilyen válaszreakciót adnak, melynek során mechanikai tulajdonságaik megváltoznak. Ezek a változások lehetnek reverzibilisek vagy irreverzibilisek. A környezetükre érzékeny hidrogélek két legismertebb csoportja a hőmérsékletre és a pH változására érzékeny anyagok. A termo-szenzitív gélek két legfontosabb képviselője a poli(*N*-izopropil-akrilamid) (PNIPAAm) és a poli(*N*-(2-hidroxipropil)akrilamid) (PHPMAm). A termogélekben a keresztkötések kapcsolódása főként másodrendű kötésekkel valósul meg, mint például a hidrofób kölcsönhatás vagy H-kötés. Ezek a másodrendű kötőerők okozzák a szerkezet különböző módosulásait, a hőmérsékletváltozás hatására. A hőmérsékletre érzékeny hidrogélek kiváló hatóanyag leadó és szállító rendszerek. Az intelligens viselkedést mutató anyagok másik csoportja a pH változására érzékeny. Ezek a térhálók savas vagy bázisos csoportokat tartalmaznak, melyek könnyen ionizálódnak a pH-skála függvényében. További érdekes típusa a hidrogélek második generációjának a biomolekulákra érzékeny gélek. A bio-érzékeny hidrogélek olyan csoportokat tartalmaznak, melyek kapcsolatot tudnak teremteni a gél és a biomolekulák között. Ennek köszönhetően megfelelő tervezés után nagyon jól tudják utánózni a különböző szövetek tulajdonságait, így nagyon jól alkalmazhatók különböző biológia feladatok ellátására (szövettenyésztés, csontszövet pótlás, idegszövet regeneráció, összejt táptalaj/szállító, sejt adhézió) [1-3].

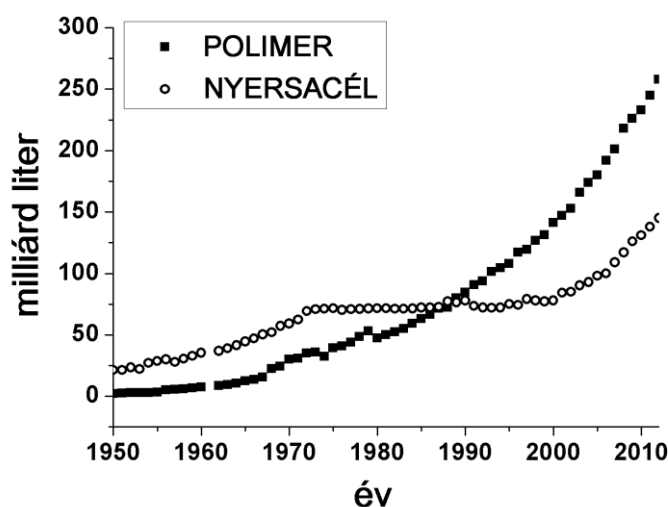
A hidrogélek harmadik generációja összetett tulajdonságokkal rendelkezik a gondos tervezésnek köszönhetően. Általában több tulajdonság ötvöződik bennük (sztereokomplekképzés, sztereoselektivitás, fém-ligandum komplekképzés, peptid kölcsönhatás), melyet a gél kialakítása során kódolnak a szerkezetbe különböző eljárásokkal [1-3].

A szuperabszorbens anyagok tömeges gyártása 1978-ban kezdődött meg egészségügyi betétek formájában elsőként Japánban, majd később a pelenkák gyártása is megindult az USA-ban, Németországban, és Franciaországban. Azóta a hidrogélekre épülő iparág rohamosan fejlődik. Alkalmazzák őket a mezőgazdaságban, tömítőanyagként, légfrissítők formájában, de játékok is készülnek belőlük. Szerepük jelentős az egészségügyben is, és orvosbiológiai alkalmazásuk sora is egyre bővül. Felhasználási lehetőségeikről nagyon sok cikk jelent meg a közelmúltban, melyek szerint alkalmazhatóak szövettenyésztésre [6-13] és sejt kultúrák táptalajaként [14-17]. Megfelelőek lehetnek implantátumnak [18-23], és szintén alkalmazhatóak hatóanyag hordozó és leadó mátrixként, akár külsőleg is bőrre ragasztható tapaszok formájában [27-37]. Képesek DNS hordozó térhálóként funkcionálni [24-26], illetve

nagyobb sejtek szállítására is megfelelőek [14-17]. A fentiek alapján láthatjuk, hogy a hidrogélek csoportja igen elterjedt, már a mindennapjainknak is régóta szerves részét képviselik. Ezt a nagyfokú kihasználtságot kiváló tulajdonságaiknak köszönhetik, melyeket tetszőlegesen alakíthatunk, ezzel optimalizálva az adott típusú hidrogél viselkedését.

## 1.2 Makromolekulák és polimerizáció

Az anyagok egy nagyon sokoldalú, és különleges csoportját képezik a polimerek. A polimerek olyan makromolekulák, melyek kismolekulájú egységek, monomerek egymáshoz kapcsolódásával hozhatók létre. Relatív molekulatömegük általában meghaladja a több ezret, a kétezer feletti molekulatömeg esetén általában polimerről beszélünk, ez alatt az érték alatt pedig oligomerekről. A huszadik század közepétől kezdve ezek az anyagok jelen vannak mindennapi életünkben, és felhasználásuk folyamatos mértékben növekszik, melyet az 1. ábrán is láthatunk. Megfigyelhető, hogy a polimerek gyártásának mértéke az 1950-es évektől exponenciális növekedést mutat. Ez a tendencia napjainkban is megfigyelhető, mivel nincs olyan alkalmas anyagcsoport, mely felválthatná a polimereket [38].

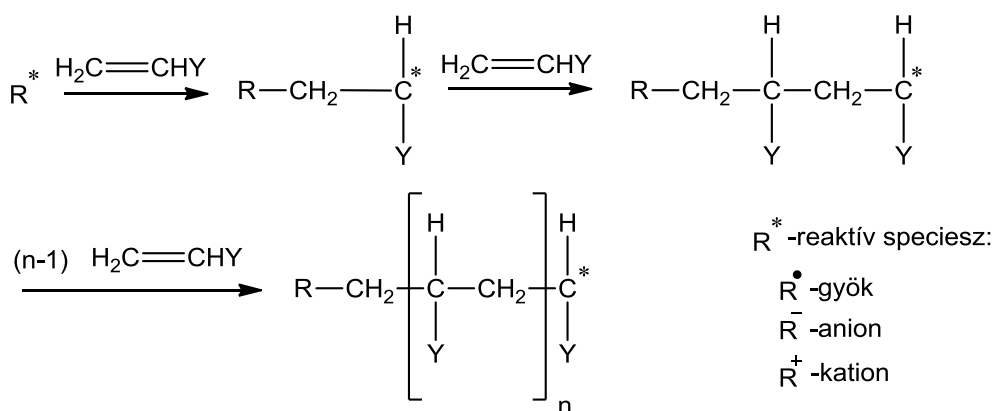


1. ábra Polimerek és acél termelésének alakulása az idő függvényében [38,39].

A polimerek előállítása a monomerek kémiai kötésekkel való összekapcsolásával, polimerizációval történik. Az így nyert polimer láncok minőségét meghatározza a monomerek kémiai minősége, a kapcsolódó monomer egységek mennyisége (azaz a képződő polimer tömege), illetve a polimer láncok kapcsolódási módja. A makromolekuláris rendszerek különleges, és sokféle tulajdonságai a fenti tényezőknek köszönhetően alakulnak ki [40]. A polimerek alapvetően két nagy csoportra oszthatók. Megkülönböztetünk természetes (mint

például a kollagén, a fibrin, a polilizin vagy a DNS, illetve az RNS lánc, stb), és szintetikus (teljesség igénye nélkül néhány közülük: a poli(vinil-klorid), a polisztirol, a polietilén, a polimetakrilátok vagy a poliuretánok) polimereket. A következőekben a szintetikus polimerek előállításáról lesz szó.

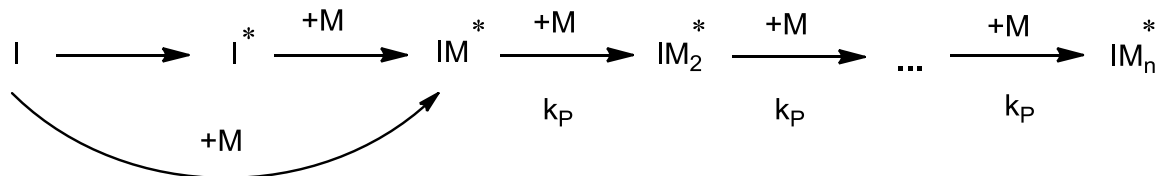
A szintetikus polimerek döntő többsége két féle polymerizációs reakcióval képződik monomer egységeikből: láncpolimerizációval (addíciós polymerizáció), vagy lépcsős polymerizációval (kondenzációs polymerizáció). A láncpolimerizáció, mint ahogy elnevezése is mutatja, a láncreakciókhoz hasonló módon játszódik le, tehát monomerjeik valamilyen aktív, növekedésre képes formájukon (gyök, anion, kation) keresztül lépnek reakcióba egymással. Lépcsős polymerizáció során a monomerek valamely funkciós csoportjukon keresztül alakítják ki a polimert, egymást követő lépcsőzetes folyamatokon keresztül. A lépcsős és láncpolimerizációs reakciók nagy eltéréseket mutatnak mind mechanizmusuk, mind kinetikai jellemzőik terén. Lépcsős polymerizáció esetén csak úgy hozhatunk létre nagy molekulatömeggel rendelkező polimert, ha a konverzió értéke nagy. Láncpolimerizáció esetén, kis konverziós értéknél is elérhető nagy molekulatömegű polimer képződése. A láncpolimerizációs reakcióknak több típusát is megkülönböztetjük. Ezek alapján beszélhetünk gyökös, ionos (anionos vagy kationos), illetve koordinatív (sztereospecifikus) polymerizációról [40,41]. A 2. ábra szemlélteti a láncpolimerizáció általános menetét. Első lépésben a reaktív speciesz (gyök, anion, kation) áttevődik a kettős kötést tartalmazó monomer egységre, melynek következtében a kettős kötés felszakad a két szénatom között, így aktívvá válik a monomer. A növekedésre képes aktív monomer, egy másik monomer molekulával lép reakcióba, melynek során a két egység összekapcsolódik, de aktivitását nem veszti el, megmarad a lánc végén. Ez így folytatódik addig, míg a polimer lánc ki nem alakul.



2. ábra A láncpolimerizáció általános sémája [40].

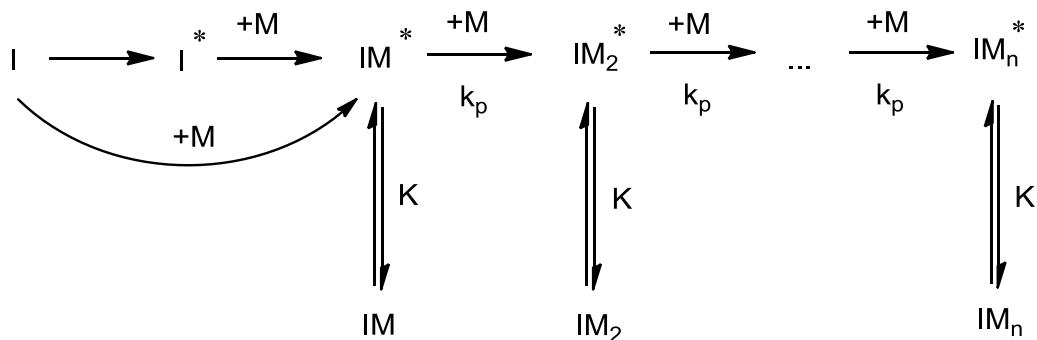
### 1.2.1 Ideális élő és kváziélő polimerizáció

A láncpolimerizációs reakció során lejátszódó lépések közül négy egyértelműen elkülöníthető. Ezek az iniciálás, láncnövekedés, láncátadás, és lánczáródás. Az iniciálódás során, egy aktív molekula keletkezik, ami a monomer kettős kötésére addíciónálódik. Ezzel létre jön egy aktív speciesz, ami növekedni képes. Láncnövekedés során, az aktív speciesz tovább addíciónálódik egy másik monomerre, ezáltal valósul meg a láncnövekedés. A láncnövekedés során, aktív polimer láncok keletkeznek, melyek aktivitásukat el is veszíthetik, mikor átadják ezt egy másik molekulának. Ez megvalósulhat egy másik polimer láncra történő átadásban, de a polimerizációs reakció során egy monomer molekula, oldószer molekula, és láncátadó szer is aktívvá válhat. Amennyiben ez a lépés megvalósul, láncátadásról beszélhetünk. Amikor a polimer lánc teljesen elveszíti aktivitását, megvalósul a polimerizáció befejező lépése, azaz a lánczáródás. Olyan polimerizációs reakciók esetén, amikor csak iniciálás, és láncnövekedés valósul meg, ideális élő polimerizációról beszélünk (3. ábra). Ilyen esetben a láncnövekedés addig tart, amíg a rendszer tartalmaz monomert, tehát a polimer láncok mindvégig aktívak maradnak [40,41]. Az egyetlen és eddig ismert ideális élő polimerizációs reakció a sztírol anionos polimerizációja, poláros közegben, alacsony hőmérsékleten.



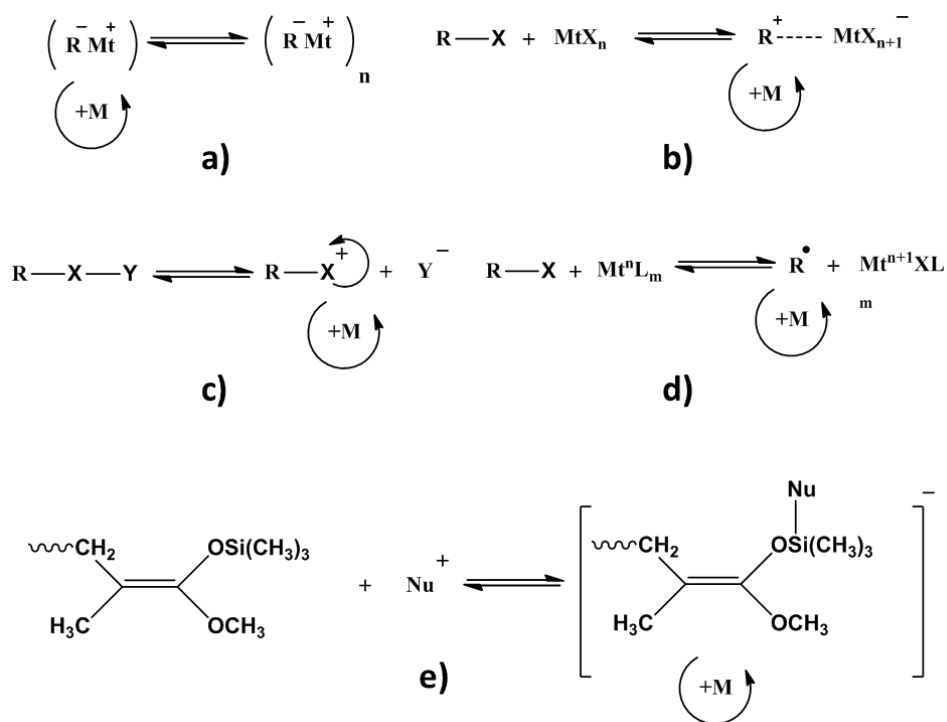
**3. ábra** Az ideális élő polimerizáció reakciósémája, ahol  $I$  az iniciátor,  $I^*$  az aktivált iniciátor,  $M$  a monomer,  $IM_n^*$  az élő polimer lánc és  $k_p$  a láncnövekedés sebességi együttható [40].

Kváziélő polimerizációról beszélünk, ha a reakció során egyensúlyi folyamatok (melyek felfoghatóak láncletörő lépéseknek is) játszódnak le (4. ábra), melyek során az aktív specieszből inaktív molekula képződik, ami további növekedésre nem képes [40-42].



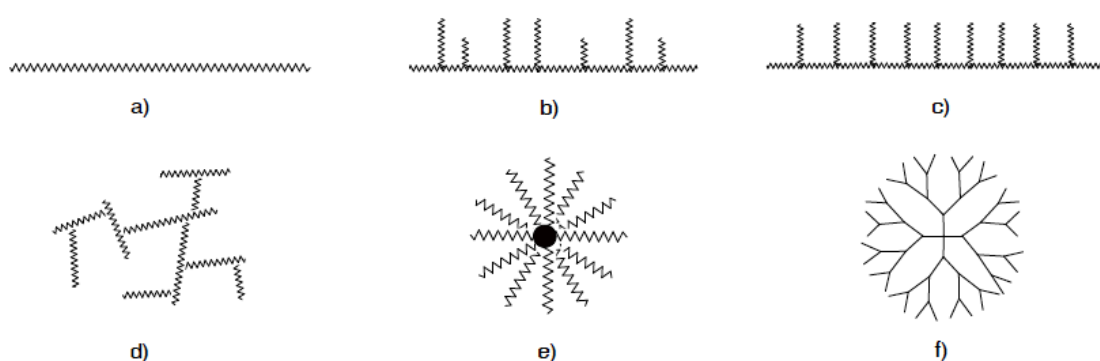
**4. ábra** Kváziélő polimerizáció reakciósémája, ahol  $I$  az iniciátor,  $I^*$  az aktivált iniciátor,  $M$  a monomer,  $IM_n^*$  az élő polimer lánc,  $IM_n$  az inaktív polimer lánc,  $k_p$  a láncnövekedési sebességi együttható, valamint  $K$  a kváziélő egyensúlyi állandó [40].

Ebben az esetben az aktív és inaktív láncok között egyensúly áll fenn, melyet befolyásolni tudunk a reakció körülményeivel, adalékanyagok hozzáadásával. A kváziélő polimerizáció jól irányítható folyamat, és jól definiált szerkezeteket kapunk végeredményül. A kváziélő polimerizáció megvalósítható többféle specieszen keresztül (gyök, kation, anion, stb.) [40,41].



**5. ábra** Kváziélő polimerizációs folyamatok: Élő anionos polimerizáció (a), kváziélő karbokationos polimerizáció (b), gyűrűfelnnyílásos polimerizáció (c), atomátadásos gyökös polimerizáció (d), csoport transzfer polimerizáció (e) [41].

A polimerek szerkezetükben is eltéréseket mutatnak, ezek alapján három fő típusukat különböztetjük meg: lineáris, elágazó és térhálós szerkezet, melyet a 6. ábrán is láthatunk. Abban az esetben, ha a polimerizáció során a lánc egy irányba növekszik, lineáris polimerről beszélünk. Elágazásos polimer láncról beszélünk, ha a polimerizáció során, egy főláncon elágazások alakulnak ki. Amennyiben az elágazások között szigorú szabályszerűséget figyelhetünk meg, az elágazó polimert dendrimernek nevezzük, melynek elágazásai egy fa ágaihoz hasonlóak. Hiperelágazásos polimerről beszélünk akkor, ha nincs kitüntetett főlánc, illetve az elágazások nem mutatnak szabályszerűséget. A térhálós polimerek szerkezete három dimenziós kiterjedésű, egymáshoz kötött polimer láncokból áll [40-42].



**6. ábra** Polimer szerkezetek: lineáris polimer lánc (a), elágazásos polimer láncok (b és c), térhálós szerkezet (d), dendrimer (e), és hiperelágazásos polimer (f) [43].

### 1.3 Hidrogélek

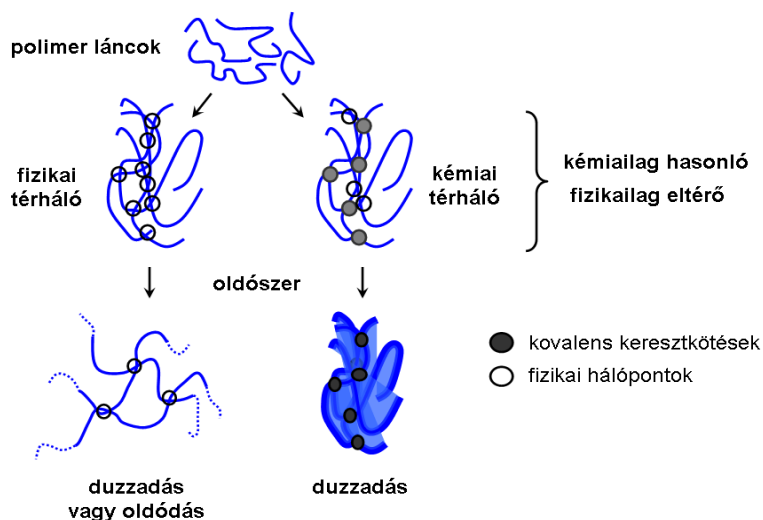
A polimer gélek két vagy több komponensből álló rendszerek, melyekben az egyik alkotó a térhálós polimer, a másik pedig valamilyen oldószer. Különleges tulajdonságuk duzzadási viselkedésük, amely meghatározza alkalmazási lehetőségeiket [44]. Tulajdonságaik tárgyalása a következő alfejezetekben olvasható, melynek során kitérek a különböző típusú gélek csoportjaira, a különböző térhálók előállítására és duzzadási viselkedésük általános leírására.

Vizsgálataim középpontjában a PHEMA alapú pórusos hidrogél áll, mellyel már régóta foglalkoznak a tudomány különböző területein. Elsőként a látást segítő kontaktlencsék anyagául szolgált. Máig számos kutatás folyik arról, hogy hogyan lehet a kontaktlencsék minőségét javítani [45,46]. A kutatók felismerték előnyös tulajdonságait, melynek köszönhetően mára már számtalan alkalmazási lehetőséget dolgoztak ki. Népszerűek a PHEMA és egyéb polimerek kombinációjából létrehozott kopolimer láncokból álló hidrogélek, melyekben ötvözik különböző polimerek előnyös tulajdonságait. Biokompatibilitásának köszönhetően az orvosbiológia kutatások részét képezi a PHEMA

alapú hidrogélekkel végzett szövettenyésztés, szövetbeágyazás (összejt terápia) és szövetregeneráció (bőr, csont, idegek) [47-56]. Ezenkívül DNS izolációra alkalmas hidrogélek alapjául is szolgálhat [57], de kutatások szerint immunterápiára [58] is alkalmazható vagy akár rákos megbetegedések gyógyítására [59]. A hidrogélek sok esetben alkalmazhatóak implantátumként is, nincs ez másként a PHEMA esetében sem. Másik két izgalmas területen is megjelentek kutatások PHEMA hidrogélek alkalmazására. Az egyik ilyen terület az interpenetráló térhálók létrehozása (szövetregeneráció, hatóanyag leadó rendszerek) [60], a másik pedig a napjainkban népszerű „self healing” (csontok/fogak gyógyítása) [61,62] polimerekkel kapcsolatos kutatások. Pórusos PHEMA hidrogéleket változatos módszerekkel állítanak elő. Mivel a legtöbb kutatás a gélek gyógyászatban való alkalmazására irányul, így a szintézisek során igyekeznek elkerülni a toxikus anyagok használatát. Napjainkban a gélek szintéziséhez különböző gyökös iniciátorokat alkalmaznak, ezek közül is foto- és termikusan bomlóakat. A pórusos PHEMA hidrogélek előnyös hatóanyag leadóképessége régóta ismert [63-65], sokan foglalkoznak a gélek duzzadási és hatóanyag leadási képességének a gél szerkezetétől, illetve az előállítás során figyelembe vett paraméter függésétől [66]. Az általánosan alkalmazható matematikai modellek és összefüggések jól alkalmazhatóak a PHEMA hidrogélek leírására, melyekben a következőekben térek ki.

### ***1.3.1 Hidrogélek tulajdonságai és csoportosításuk***

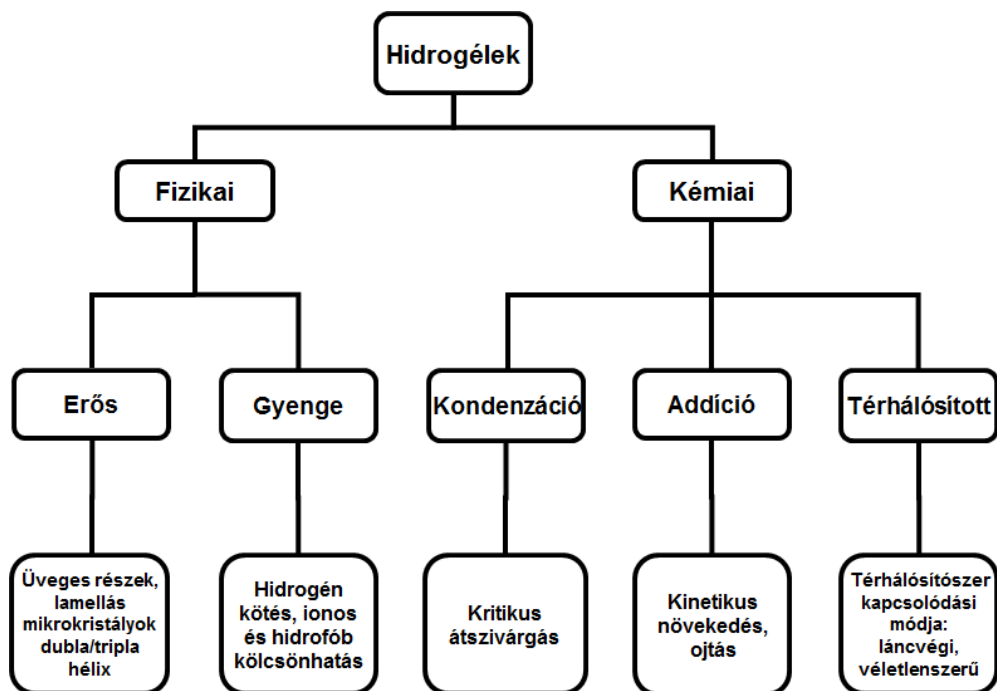
A hidrogélek olyan háromdimenziós hidrofil homo- vagy kopolimer láncokból álló térhálók, melyek a tudomány legkülönbözőbb területein alkalmazhatóak jó tulajdonságaiknak köszönhetően. A hidrogélek térhálós szerkezetű anyagoknak tekinthetőek, melyek vízben oldhatatlanok, emellett egyes típusai igen nagy mennyiségű víz felvételére képesek, melyeket olykor szuperabszorbens anyagokként is emlegetnek [1]. A hidrogélek olyan szerkezeti rendszerek, melyek struktúráját a bennük lévő térhálósító szer teszi jellegzetessé. Közülük is kiemelkedő fontosságúak a pórusos hidrogélek, melyek szerkezetükben a polimer típusától, és a polimerizációs eljárástól függően mikro-, mezo-, illetve makropórusokat tartalmazhatnak. A hidrogélek felépülhetnek természetes (például a hialuronsav, az alginsav, a kitozán, a polilizin, a kollagén vagy a fibrin) vagy szintetikus (mint például a poli(etilén-glikol), a poli(akrilamid), a poli(2-hidroxietil-metakrilát), a poli(*N*-izopropil-akrilamid), illetve a poli(vinilalkohol)) anyagokból, valamint ezek keverékeiből [67].



7. ábra Fizikai és kémiai térháló kialakulása és viselkedésük oldószerben [68].

A térhálók kialakulásakor különböző gélesedési mechanizmusok valósulnak meg, ettől függően további csoportokba sorolhatóak. A gélesedés folyamatától függően kialakulhat fizikai kötés vagy kémiai kötés (8. ábra). A fizikai gélek csoportja tovább bontható erős és gyenge gélekre. Az erős fizikai gélek jellemző tulajdonsága, hogy a polimer láncok között erős fizikai kötések létesülnek, így a kémiai gélek analóg szerkezeteként értelmezhetőek. Ilyenek az erős fizikai kötések, a lamellás mikrokristályok, az üveges részek, és a dupla/tripla hélixek. A gyenge fizikai géleket könnyen felbontható kötések tartják össze. Ilyen kapcsolatok létesülhetnek H-kötések által, blokk-kopolimer micellákkal, és ionos kapcsolatok révén. A kémiai gélesedés mindig kovalens kötések által valósul meg a polimer láncok között, ezért minden esetben erős géleket eredményez [69,70]. A kémiai gélek három fő előállítási módja, a kondenzáció, vulkanizáció, és addíció. Ezáltal a hidrogélek két élesen elkülönülő csoportját tudjuk kiemelni (7. és 8. ábra): állandó, vagy másképpen kémiai gélek, melyek kovalens keresztkötéseket tartalmazó térhálók, képesek egyensúlyi duzzadásra, amely függ a polimer-oldószer kapcsolattól, és a térhálósító szer sűrűségétől. A másik csoportot a felbontható, azaz a fizikai gélek alkotják, melyekben a térhálót a molekuláris kapcsolatok tartják össze. Felbomlásukat a különböző polimer láncok között létrejövő kölcsönhatások akadályozzák meg, de minden ilyen jellegű kapcsolat reverzibilis, tehát fizikai állapotváltozások, és stressz hatására felbomolhatnak [70]. A 7. ábrán a fizikai és kémiai gélek kialakulása látható. A fizikai térhálók jellemzően fizikai hálópontokon keresztül kapcsolódnak össze, a kémiai gélek felépítésében azonban részt vesznek kovalens kötések is. Duzzadásuk során a kémiai gélekben a polimer láncok közötti tér feltöltődik duzzasztószerrel, ezáltal megduzzadnak, miközben a kémiai kötések megakadályozzák a feloldódásukat. Fizikai

gégeknél is bekövetkezhet duzzadás, de az is előfordulhat, hogy a gyengébb összetartó erők miatt a fizikai térháló részben, vagy teljes egészében feloldódik a duzzasztószerben [69,70].



8. ábra A hidrogélek csoportosítása szerkezeti szempontok alapján [70].

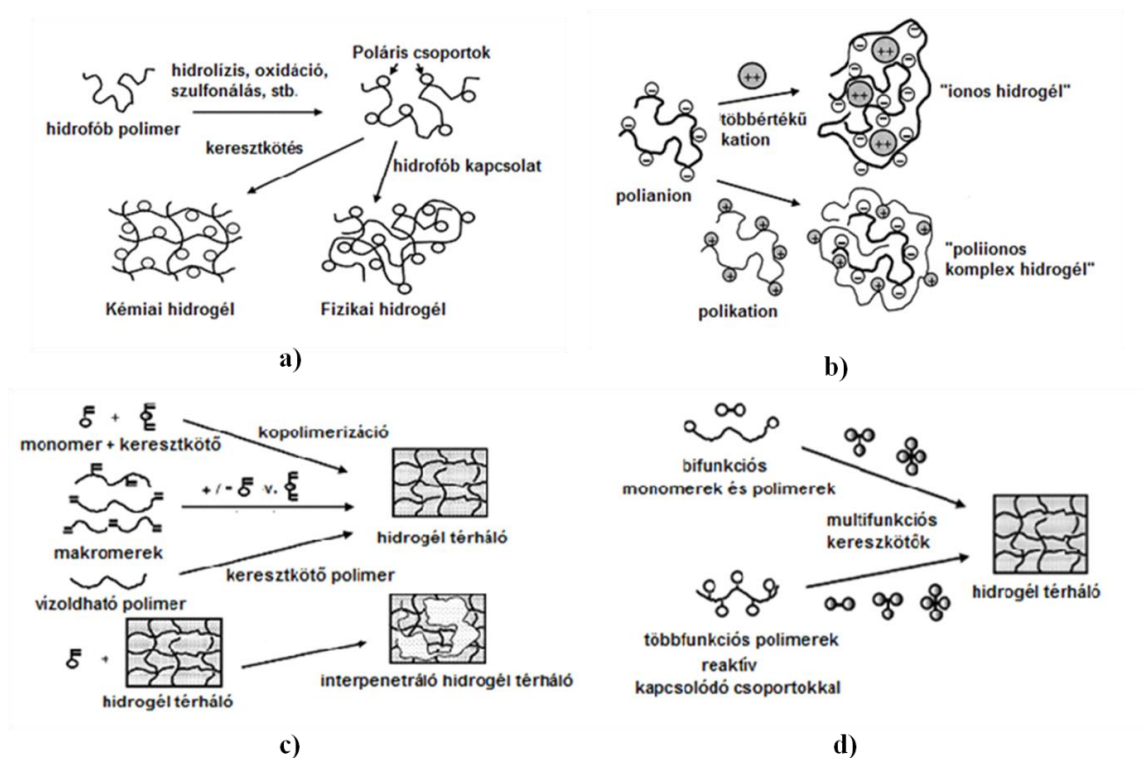
Bizonyos típusú hidrogélek képesek reagálni a környezet által kiváltott hatásokra. A környezet megváltozása alatt a hőmérséklet, pH-t, elektrolit jelenlétét, elektromos mező jelenlétét értjük. Ezekre a változásokra a hidrogél legtöbbször térfogat változással, vagy a duzzadási viselkedés megváltozásával válaszol [67,69,70].

A hidrogélek csoportjára jellemző tulajdonság a víz megtartó képesség, az áteresztőképeség, és a biokompatibilitás. Ezek a tulajdonságok egy rendkívül jól használható anyagcsoportot jelentenek a lehetséges orvosbiológiai alkalmazások szempontjából egészen a kontaktlencséken át az implantátumokon keresztül a szövetbarát anyagokig [1,2,67]. Ennek köszönhetően alkalmazási területeik száma folyamatosan bővül, és a hatékonyságukat növelő kutatások száma is egyre növekszik [71].

### 1.3.2 Hidrogélek előállításának módjai

A különböző hidrogélek előállítására nagyon sok módszer létezik. Két általánosan használt polimerizációs eljárás alkalmaznak. Az egyik a szabad gyökös vagy láncpolimerizáció, a másik pedig a polikondenzáció vagy lépcsős polimerizáció. A legtöbb orvosbiológiai felhasználásra készített hidrogélt szabad gyökös polimerizációval állítják elő. A polimerizáció megvalósítható oldatban, szuszpenzióban, illetve tömbpolimerizáció is alkalmazható. A

monofunkciós, és multifunkciós polimereket összekeverve, iniciátort hozzáadva lejátszódik a polimerizáció. Elágazások, avagy térhálópontok alakulnak ki, ahogy a multifunkciós monomer (térhálósító ágens) beépül két vagy több növekvő láncba. A keletkező térháló szerkezete erősen függ a térhálósító szer típusától, a reakciókörülményektől, illetve a használt víz mennyiségétől. Iniciátorok széles választéka használható a polimerizációs reakciókban, mint az azo-vegyületek (azo-bisz-izobutiro-nitril), a peroxidok (benzoi-peroxid), a redox iniciátorok (hidrogén-peroxid), a gamma sugárzás, a hőmérsékletváltozás vagy akár az UV fény [67, 72-75].



**9. ábra** A hidrogélek előállításának módjai: kémiai és fizikai térhálók kialakulásának folyamata (a), két különböző típusú ionos térháló kialakulása (b), keresztkötések kialakítása hidrogélekben szabad gyökök polimerizációval (c), keresztkötések kialakítása hidrogélekben kondenzációs reakcióval, multifunkciós molekulákkal (d) [67].

### 1.3.3 Hidrogélek duzzadási viselkedése

Amikor egy száraz hidrogél vizet kezd megkötni az első vízmolekulák a mátrixba lépve, hidratálják a leghidrofóbabb, hidrofób csoportokat. Ez a folyamat a „primary bound water”, vagyis elsődlegesen kötött víz megjelenéséhez vezet. Amikor a hidrogélekben a hidrofób csoportok hidratációja teljes mértékű, a hidrofób csoportok előtérbe kerülnek, ezáltal interakcióba lépnek a víz molekulákkal. Hidrofóbán kötött víz jelenik meg, melyet „secondary bound water” nevezünk, ez a másodlagosan megkötött víz. Az elsődlegesen és

másodlagosan megkötött víz gyakran keveredik, ezért együtt a kettőt „*total bound water*” nevezzük. Ezt követően a térháló további vizet vesz fel, amíg be nem áll egy egyensúlyi érték, köszönhetően az ozmotikus hajtóerőnek. A továbbiakban megkötött vizet nevezzük „*free water*”, mely kitölti a szabad teret, a térháló láncai közötti helyet, és a pórusokat. Amennyiben a polimer lebomló, a következők során szétesik, degradálódik, ha nem lebomló, akkor beáll egy egyensúlyi duzzadt állapot [67].

A hidrogélek duzzadási viselkedése függ a környezettől, a tartalmazó oldat hőmérsékletétől, a pH-tól, az ionerősségtől és az ionok típusától, illetve az elektromos mező lététől. Főleg a hidrogél anyagi minősége befolyásolja, hogy a felsoroltak közül, melyek hatnak rá szignifikáns mértékben.

Az ionos csoportokat nem tartalmazó hidrogélek jól leírhatóak a Flory-Rehner elmélettel [76]. Ez a termodinamikai elmélet abból áll, hogy a keresztkötött polimer gél, amely folyadékba merül, egyensúlyban van a környezetével, és két ellentétes erő hat rá. Az egyik a termodinamikai keveredés hajtóereje, a másik a polimer láncok elasztikus megnyúlásából származó visszahúzó erő. Egyensúlyban ez a két erő kiegyenlíti egymást. Ezt a fizikai problémát a Gibbs-féle szabad energiával írhatjuk le [76-81]:

$$\Delta G_{tot} = \Delta G_{el} + \Delta G_{mix} \quad (1)$$

Az egyenletben  $\Delta G_{el}$  fejezi ki a rugalmas visszahúzó erőt, ami a gél belsejéből hat, és  $\Delta G_{mix}$  pedig a folyadék molekulák és a polimer láncok spontán keveredéséből származó erő, de kifejezi a polimer és a folyadék molekulák kompatibilitását is. A kompatibilitás leírására általában a polimer-oldószer párra jellemző paramétert ( $\chi_1$ ) adják meg. Figyelembe véve az oldószer molekulák számát, a következő egyenlet írható fel a kémiai potenciálra ( $\Delta\mu$ ), amennyiben a hőmérséklet állandó és a nyomás is konstans.

$$\mu_1 - \mu_{1,o} = \Delta\mu_{el} + \Delta\mu_{mix} \quad (2)$$

Az egyenletben  $\mu_1$  polimer gélben található oldószer kémiai potenciálja, és  $\mu_{1,o}$  a tiszta oldószer kémiai potenciálja. Egyensúlyban a gélen kívüli, és gélben lévő oldószerek kémiai potenciáljainak különbsége nulla kell, hogy legyen. Éppen ezért a kémiai potenciál megváltozása, egyensúlyban van a keveredési és rugalmas erők megváltozásával. A kémiai potenciál megváltozásával (keveredés miatt), kifejezhető a hő és a keveredési entrópia. A polimer láncok rugalmas visszahúzó erejének következtében megváltozó kémiai potenciál meghatározható a gumi rugalmasság elméletéből. Ezek alapján egy összefüggés írható fel a két keresztkötési pont ( $M_c$ ) között található polimer lánc molekula tömegére.

$$\frac{1}{\bar{M}_c} = \frac{2}{\bar{M}_n} - \frac{(\frac{\bar{v}}{V_1})[\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2]}{v_{2,s}^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{2}}$$

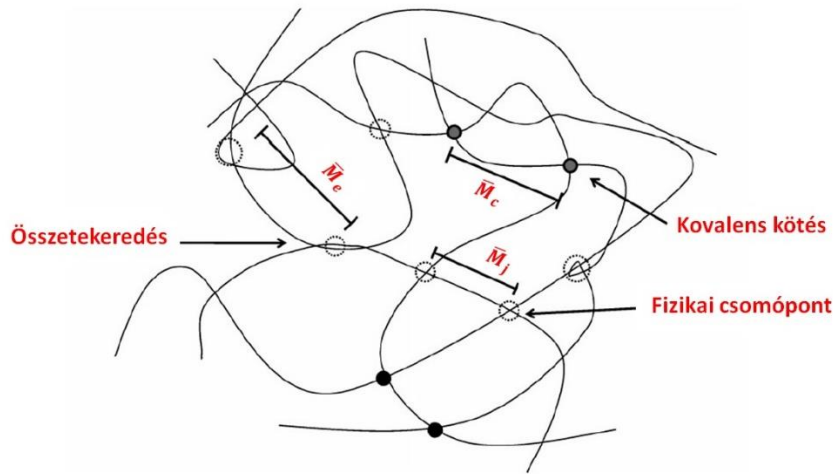
$\bar{M}_n$  a makromolekula számátlag molekulatömege,  $\bar{v}$  a polimer térfogata, és  $V_1$  a víz moláris tömege,  $v_{2,s}$  pedig a térháló duzzadása során felvett víz mennyiségét határozza meg a térfogatváltozás figyelembe vételével [76-81].

Később Flory-Rehner elméletet Peppas és Meril módosította olyan hidrogélekre, melyeket víz jelenlétében állítanak elő, így víz jelenlétében megváltoztatódik a kémiai potenciált. A következő kifejezés már figyelembe veszi a láncok térfogati frakcióját, a térhálósítószer sűrűségét [82].

$$\Delta\mu_{el} = RT \left( \frac{V_1}{v\bar{M}_c} \right) \left( 1 - \frac{2\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left( \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \quad (4)$$

$$\frac{1}{\bar{M}_c} = \frac{2}{\bar{M}_n} - \frac{(\frac{\bar{v}}{V_1})[\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2]}{v_{2,r} \left[ \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \right]} \quad (5)$$

Itt  $v_{2,r}$  a polimer térfogati frakció, közvetlen a térhálósítás után, de még duzzasztás előtt. A 10. ábrán láthatóak a különböző gélekben külön-külön, de akár egyszerre is fellépő kötéstípusok, és az általuk definiált két keresztkötési pont közötti polimer lánc molekulatömegét ( $\bar{M}_c$ ,  $\bar{M}_e$  és  $\bar{M}_j$ ).



**10. ábra** A hidrogél szerkezete és a benne lévő kapcsolatok a teljesség igénye nélkül.  $\bar{M}_c$  jelöli keresztkötések közötti lánchosszt,  $\bar{M}_j$  és  $\bar{M}_e$  pedig a fizikai kötések által létrehozott keresztkötések közötti lánchosszt. [77]

Az ionos csoportokat tartalmazó hidrogélek esetén, a duzzadási viselkedés leírása még összetettebb feladat. Ebben az esetben fellép egy másik tényező a Gibbs-féle szabad energia megváltozásában, ami polimer ionos természetének köszönhető.

$$\Delta G_{tot} = \Delta G_{el} + \Delta G_{mix} + \Delta G_{ion} \quad (6)$$

Szintén állandó nyomáson és hőmérsékleten, figyelembe véve az oldószer molekulák mennyiségét, a kémiai potenciál a következő egyenletből származtatható.

$$\mu_1 - \mu_{1,o} = \Delta\mu_{el} + \Delta\mu_{mix} + \Delta\mu_{ion} \quad (7)$$

A  $\mu_{ion}$  a kémiai potenciál megváltozása a hidrogél ionos karakterének köszönhetően. Szoros összefüggés figyelhető meg az ion erősség középértéke, és az oldatban jelen lévő ionok természete között. A következő egyenletek az anionos és kationos hidrogélek duzzadását írják le.

$$\frac{V_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_a}{10^{-pH} - K_a} \right)^2 = [\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2] + \left( \frac{V_1}{\bar{v} \bar{M}_c} \right) \left( 1 - \frac{2\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left[ \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \right] \quad (8)$$

$$\frac{V_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_a}{10^{-pH-14} - K_a} \right)^2 = [\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2] + \left( \frac{V_1}{\bar{v} \bar{M}_c} \right) \left( 1 - \frac{2\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left[ \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \right] \quad (9)$$

Ebben a kifejezésben  $I$  az ion erősség,  $K_a$  és  $K_b$  a sav, és bázis disszociációs állandója [54-60].

Amennyiben a duzzadás nagyságát arányaiban szeretnénk megadni, ismernünk kell az adott gél tömegét szárazon  $m_{száraz}$  és duzzasztás után  $m_{duzzadt}$  [83-94]. Ezek ismeretében a duzzadási fok ( $R$ ) a következőképp számolható:

$$R(g/g) = \frac{m_{duzzadt} - m_{száraz}}{m_{száraz}} \quad (10)$$

A víz molekulák diffúziója a polimerbe és a polimer láncok fellazulása fontos elemei a duzzadás által kontrollált hatóanyag leadásnak. Azért, hogy kifejezhessük a vízmolekulák beépülésével  $\left( \frac{w_t}{w_e} \right)$  járó duzzadás jelenségét a következő, félig empirikus kifejezést alkalmazzuk [83-94]:

$$\frac{w_t}{w_e} = kt^n \quad (11)$$

ahol  $w_t$  fejezi ki a tömegét annak az oldószer mennyiségnek, amely  $t$  ideig a gélbe hatol,  $w_e$  a megkötött folyadék mennyiségét jelöli egyensúlyi duzzadáskor,  $k$  a hidrogél szerkezetre

jellemző állandó,  $n$  pedig a diffúziós kitevő, amely értékétől függően, megmutatja az abszorpció típusát. Ezáltal képet kaphatunk a hidrogélek duzzadási kinetikájáról. Az  $n$  diffúziós kitevő meghatározása szorosan összefügg a felhasznált gél alakjával, melynek értéke kis határok között változhat (1. táblázat). Általánosságban  $n = 0,5$  esetén beszélünk Fick-féle diffúzióról. Amennyiben  $n$  értéke 0,5 és 1,0 között változik, a diffúziós kinetika úgy definiált, mint nem Fick-féle diffúzió [90,91]. A diffúzió 1,0 felett pedig nulladrendűvé változik. [84,88]

**1. Táblázat** Diffúzió típusának, mechanizmusának és a diffúziós kitevő értékeinek változása különböző alakú hidrogélek esetén [95].

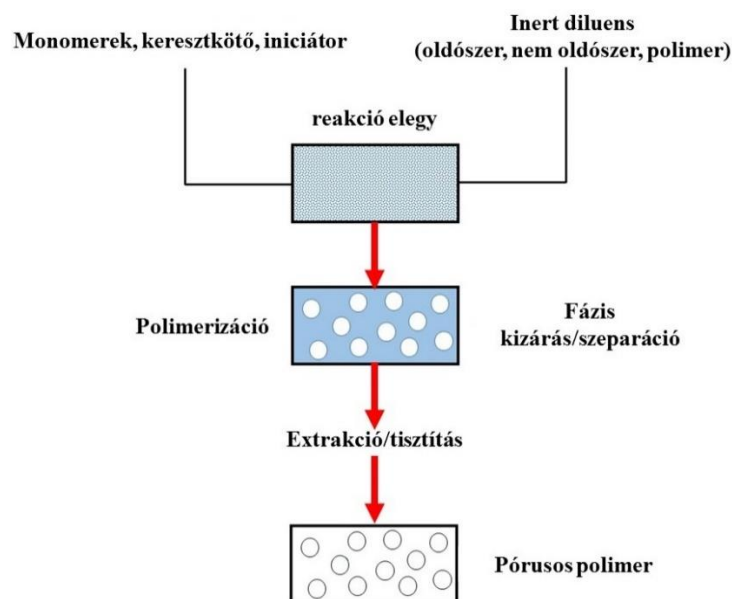
| Diffúziós kitevő $n$ |                   |                   | Diffúzió mechanizmusa |
|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Film                 | Hengeres          | Gömbölyű          |                       |
| 0,5                  | 0,45              | 0,43              | Fick-féle diffúzió    |
| $0,5 < n < 1,0$      | $0,45 < n < 0,89$ | $0,43 < n < 0,85$ | Anomáliás transzport  |
| 1,0                  | 0,89              | 0,85              | Szabályozott duzzadás |

## 1.4 Pórusos anyagok

A hidrogélek különleges tulajdonságokkal rendelkező csoportját képezik a pórusos hidrogélek. A hidrogélek összes tulajdonságával rendelkeznek, mindössze néhány kisebb különbség van közöttük. Ahogy nevük is mutatja pórusos struktúrájú anyagok, melynek köszönhetően mechanikai tulajdonságaik jelentősen javulnak a hidrogélekhez képest. Ezáltal bizonyos feladatokra, sokkal alkalmasabbak. A pórusos struktúra sokkal előnyösebb hatóanyag hordozó és leadó rendszerként. A következőkben főként a pórusmentes hidrogélektől eltérő tulajdonságaikat szeretném kiemelni, és bemutatni.

### 1.4.1 Pórusos hidrogélek előállítása

A pórusos hidrogélek előállítása, és ennek folyamata nagy részben egyezést mutat a hidrogélek előállítási módjaival. Számos kutatás foglalkozott azzal, hogy miként alakul ki heterogén szerkezet a keresztkötött polimerekben. Ez a használt polimer típusától függhet. Az oldószer mennyisége is olyan tényező, mely jelentősen befolyással bír a képződő polimer szerkezetére, hatással van a hidrogél abszorpciós képességére, és szintén befolyásolja a hidrogél diffúziós folyamatait.



11. ábra Fáziskizárásos polimerizáció menete [96].

A leggyakrabban alkalmazott módszer a pórusos hidrogélek előállítására a szuszpenziós polimerizáció (11. ábra), illetve ennek egy módosított verziója az emulziós polimerizáció [96]. A pórusos hidrogélek a reakció során történő fázis kizárásnak köszönhetően jönnek létre. Az eljárás során valamilyen inert oldószert használnak, melyben a monomerek oldhatóak, viszont a képződő polimer már nem, így az kizárja az oldószert a polimer fázisból.

Az így körbezárt, illetve a polimer által körbevett vízcseppek alakítják ki a pórusokat [97-99]. A hidrogél hidrofil csoportjai is segítik ennek a folyamatnak a lezajlását. A polimerizáció során összegyűlt vízcseppeket nem zárja ki teljesen a képződő térháló, ezáltal a pórusok között kisebb-nagyobb csatornák is kialakulhatnak az összetételtől függően. A szerkezet kialakulásában fontos szerepet játszik a térhálósító szer sűrűsége.

Sok esetben előfordul, hogy a használni kívánt monomer vízoldhatatlan. Ilyenkor valamilyen diszpergálószerrel kell a reakcióelegyhez adni, hogy pórusos anyag képződjön [100]. Csapadékos polimerizációt is használnak pórusos polimer gömbök előállítására. Sok esetben viszont az inert oldószer és a monomer (szerves fázis) nem elegyedik egymással, és a vizes fázisban is oldhatatlan. A probléma feloldására felületaktív anyagokat alkalmaznak, melyek inverz micellákat képeznek, amik a szerves fázisba viszik az oldószert vagy a vizet. Ezzel a módszerrel hasonló rendszert képzünk, mint a víz az olajban féle emulziók. Így a polimerizáció során szintén pórusos hidrogél képződik. Más esetekben polimereket is használnak a fázis szeparáció előidézéséhez. Ebben az esetben az egyik képződő inert polimer zár ki a fázisból egy másikat. Pórusos anyagok alakíthatók ki úgy is, hogy a vizes reakcióelegyhez valamilyen só adva csökkentjük a monomerek oldhatóságát, így azok folyamatosan kizáródnak a vizes fázisból. Ezt a folyamatot nevezzük kisózásnak [96].

#### **1.4.2 Pórusos hidrogélek tulajdonságai**

A fentiek szerint a pórusos hidrogélek egyik legfontosabb jellemző tulajdonsága, hogy különböző méretű pórusokkal rendelkeznek, és ez a tulajdonságuk jelentősen befolyásolja diffúziós képességeiket. Ez azért fontos, mert a legelterjedtebb alkalmazási módjuk, hogy hatóanyag leadó rendszerként használják őket. A kialakult pórusok mérete meghatározza a pórusos anyag viselkedését.

Szerkezetükben kialakulhatnak makro-, és mikropórusok is. A makropórusos hidrogélekben a pórusok átlagos mérete általában 0,1 és 1  $\mu\text{m}$  között található. Mivel a pórusok mérete viszonylag nagy, ezáltal az oldott anyag diffúziós koefficiense leírható úgy, mint ha az adott anyag diffúziós koefficiensét néznénk a vízzel telt pórusokban. Az oldott anyag diffúziós koefficiensét jellemezhetjük az oldott anyag diffúziós koefficiensével tiszta oldatban ( $D_{iv}$ ), valamint figyelembe kell vennünk a térháló pórusosságát ( $\epsilon$ ) és tekervényességét ( $\tau$ ). Ezenfelül az is jelentőséggel bír, hogy az adott anyag, hogyan oszlik el a térháló pórusos szerkezetében. Ez a jelenség az eloszlási koefficienssel ( $K_e$ ) írható le. A fentiekben említett paraméterek alkalmazásával, leírható a hatóanyag transzportja, az effektív diffúziós koefficiens ( $D_{eff}$ ) bevezetésével [88].

$$D_{eff} = D_{iv} \frac{K_e \varepsilon}{\tau} \quad (12)$$

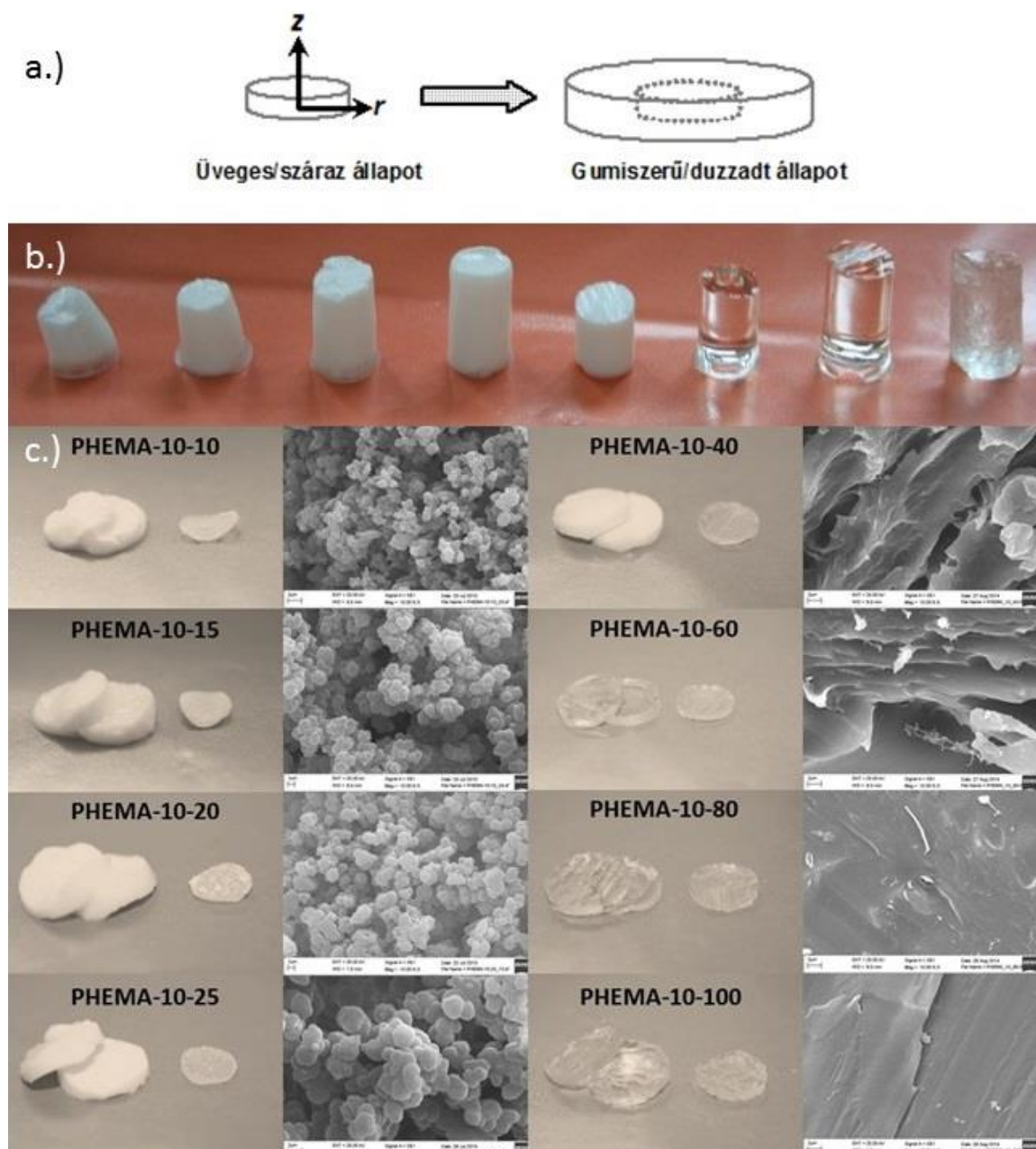
A mikropórusokat tartalmazó hidrogélekben a pórusok mérete 100 és 1000 Å között változik. A hatóanyag transzport a molekuláris diffúzió kombinációival valósul meg, és egyezést mutat a vízzel telt pórusok diffúziójával. A mikropórusos gélekben jelentős az oldott anyag elkülönülése, tehát a pórusfalakon belül, egy olyan rendszer valósul meg, melyben a polimer és a hatóanyag termodinamikailag kompatibilis. A mikropórusos hidrogélek transzportja különbözik a makropórusos gélektől, mert a mikropórusos hidrogélek pórusmérete megközelíti a hatóanyag méreteit, ez pedig befolyásolja a lezajló transzport folyamatokat. A transzport folyamatok leírása során figyelembe kell venni a diffúziós koefficiens ( $D_{ip}$ ) a gélben, illetve a tiszta oldószerben ( $D_{iv}$ ), a kapcsolódó  $\lambda$  értékeket, az oldott anyag átmérőjét ( $d_h$ ), és a pórusok méretét ( $\xi$ ). Ezáltal a következő összefüggést kapjuk meg: A diffúziós koefficiens a hirogélben ( $D_{ip}$ ) és a tiszta oldószerben ( $D_{iv}$ ) kapcsolatban állnak  $\lambda$ -val, ami az oldott anyag átmérőjének ( $d_h$ ) ismeretében, és ezt a pórus méretéhez viszonyítva ( $\xi$ ) adható meg [87].

$$\frac{D_{ip}}{D_{iv}} = (1 - \lambda^2)(1 - 2.104\lambda + 2.09\lambda^3 - 0.95\lambda^5) \lambda = \frac{d_h}{\xi} \quad (13)$$

### 1.4.3 Pórusos hidrogélek hatóanyag leadása

A hagyományos hidrogélek hatóanyag leadása általában passzív diffúzióval történik. A diffúzió hasonló tényezőktől függ, mint a hidrogélek duzzadása. Hatással van rá a hidrogél anyagi minősége, a környezet, az oldat pH-ja, az ott uralkodó ionerősség és az ionok típusa. Hatást gyakorolhat a hatóanyag leadására a hőmérséklet is, valamint az, hogy az adott hidrogélre milyen más külső tényezők gyakorolnak hatást (pl. elektromos mező, mágneses tér, nyomás, stb.) [67].

Fontos tényező, hogy az adott hidrogél, mekkora mennyiségű oldószer felvételére képes. Amennyiben az adott térháló pórusokkal is rendelkezik, abban az esetben az abszorpció mértéke sokkal nagyobb lesz, mint sima hidrogélek esetén, ugyan is plusz felvevő felületet és teret jelentenek a pórusok. A 12. ábrán látható, hogy a hidrogélek hogyan változnak meg a duzzadás következtében. Az ábra felső részén (a) látható a duzzadási folyamat sematikus ábrázolása, a középső (b) képen a különböző összetételű hidrogél tömbök duzzadt állapotban, valamint a (c) ábrán találhatóak a minták fényképei duzzadt és száraz állapotban, illetve a szerkezetet reprezentáló pásztázó elektronmikroszkópos felvételek.



**12. ábra** Hidrogél minták térfogat növekedése a vízben történő duzzasztás során. A folyamat sematikus rajza (a) [94], saját minták duzzadt állapotban (b), duzzadt és száraz gélek szerkezetváltozása (c) (SEM képek: 10000x nagyítás, 1  $\mu$ m skála).

Amennyiben szeretnénk meghatározni, hogy az adott hidrogél mennyi víz felvételére képes, meg kell határoznunk a polimer-oldószer térfogati frakciót duzzadt állapotban ((14) egyenlet). A polimer térfogati frakció ( $v_{s,2}$ ) duzzadt fázisban leírja azt a víz mennyiséget, amit a hidrogél képes felvenni, ezt pedig úgy definiálhatjuk, mint a száraz polimer térfogatának ( $V_p$ ), és a duzzadt térháló térfogatának ( $V_g$ ) arányát. Ez a mennyiség reciproka a duzzadt térfogat aránynak ( $Q$ ), amely összefüggésben van az oldószer ( $\rho_1$ ) és a polimer sűrűségével ( $\rho_2$ ), valamint a tömeg által definiált duzzadási aránnyal ( $R$ ).

$$v_{s,2} = \frac{V_p}{V_g} = Q^{-1} = \frac{\frac{1}{\rho_1}}{\frac{R}{\rho_1 + \frac{1}{\rho_2}}} \quad (14)$$

A polimer-oldószer térfogati frakció definiálható és megadható úgy is, ha a figyelembe vesszük a száraz térháló, oldószerben való duzzasztás hatására bekövetkező tömeg növekedését [83-94].

A polimer-oldószer térfogati frakció ismerete azért fontos, mert ezek az arányok aktívan befolyásolják, azt a mennyiségű oldott állapotú hatóanyagot, melyet a hidrogél képes felvenni, majd a későbbiekben leadni is. A pórusos hidrogélekben az oldószer aránya sokkal nagyobb, a bennük lévő pórusoknak köszönhetően, így bátran állíthatjuk, hogy hatékonyabb hatóanyag leadó rendszerek. Erre a dolgozatban a későbbiek során ismételten kitérek.

A hatóanyag leadásának két fő módja van. Az elsődleges leadási mód a pórusfolyás, amely a hidrogél kapcsolódó csatornáin keresztül valósul meg. Ebben az esetben nem csak a pórusok közötti csatornákon valósul meg, hanem a polimer láncok között is. Ez a folyamat hasonló, az akadálytalan diffúzióhoz, melynek során a polimer és hatóanyag molekulák szeparálódnak. Amennyiben a hatóanyag molekulák elég messze vannak a polimertől, az már csak kevésbé befolyásolhatja a mozgásukat kevésbé hat rájuk a hidrofób kölcsönhatás. Tehát nagyobb pórusokat tartalmazó hidrogélekben a hatóanyag kölcsönhatása gyengébb a polimer láncokkal, ezért a diffúzió gyorsabb, ellentétben a kis pórusokat tartalmazó hidrogélekkel. A diffúzió másik mechanizmusa a szabad térfogaton keresztül zajlik. Amennyiben az elérhető területet csökkentjük a hidrogélben, vagyis redukáljuk az abszorpcióra képes felületet, úgy az a hidrogél egészében befolyással lesz a transzport folyamatokra. Az oldott anyag diffúziós koefficiense tehát ez esetben redukálódik, ezáltal szintén csökken az adott hatóanyag felszívódása a hidrogélbe [67].

A hatóanyag leadása a pórusos hidrogélekből különböző modellekkel írható le. A döntően hidrofíl tulajdonságokat hordozó hidrogélek jelentős vizet kötnek meg, általában nagyobb mennyiséget, mint térfogatuk 90%-a. A molekulák leadása azonban máshogy zajlik a hidrofób tulajdonságokkal rendelkező hidrogélekből. A modellek, melyek leírják a hatóanyag leadás folyamatát, általában a sebesség meghatározó lépés alapján kategorizálhatóak: [94]

### *1. Diffúzió-kontrollált hatóanyag leadás*

A diffúzió által kontrollált hatóanyag leadás egy jól kezelhető és használható mechanizmus a hatóanyag leadás leírására. Ez a modell Fick diffúziót leíró törvényén alapszik, kiegészülve egyéb állandókkal és diffúziós koefficiensekkel. A hatóanyag leadást rendszerint empirikusan definiált, a szabad térfogat, a hidrodinamika, vagy valamilyen akadályon alapuló elméletek figyelembe vételével [94].

### *2. Duzzadás-kontrollált hatóanyag leadás*

A duzzadás-kontrollált leadás akkor áll fenn, ha a hatóanyag leadása gyorsabb, mint ahogy a gél duzzadni képes. A mechanizmus modellezése során mozgó peremfeltételeket használnak, ahol a molekulák leadása mind a gumyszerű, vagy duzzadt felületen keresztül, mind pedig az üveges részeken keresztül is megvalósul. Jól alkalmazható modellvegyület a duzzadás-kontrollált leadásra a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC), amely már forgalomban van tapaszok formájában [94].

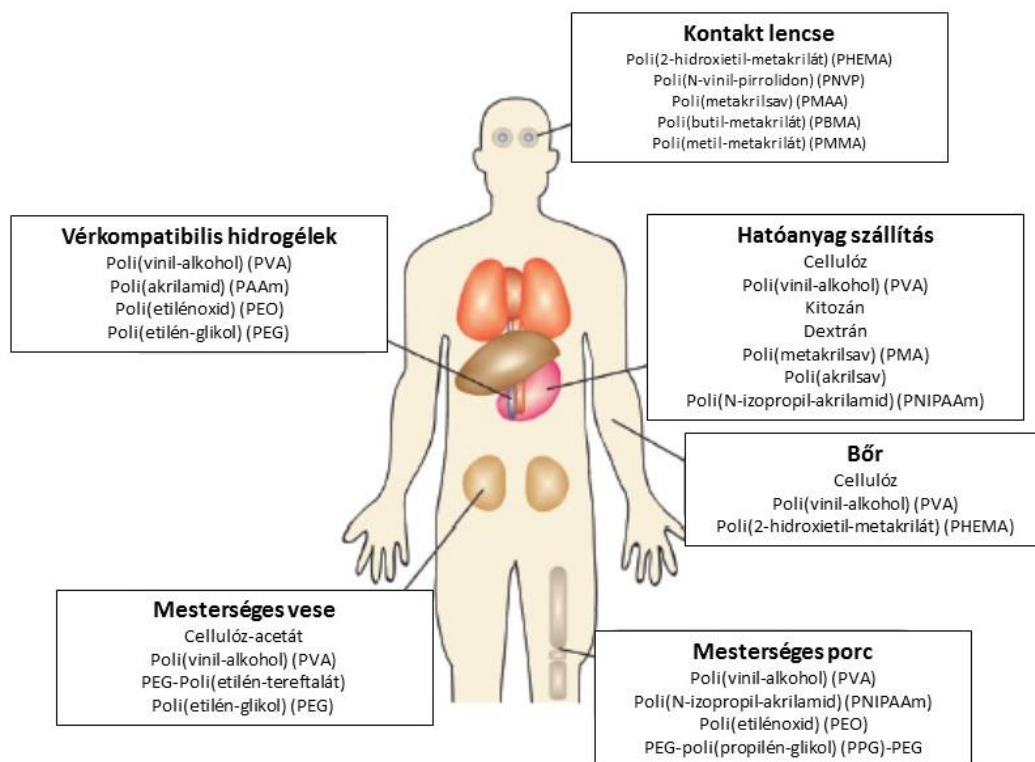
### *3. Kémiai-kontrollált hatóanyag leadás*

A kémiai-kontrollált diffúziót folyamata a hidrogélben lejátszódó kémiai reakciók hatására jön létre. A legismertebb reakciók, melyek a hidrogélben történnek, a polimer láncok hasadását, degradálódását okozzák hidrolízissel, vagy enzimatis bontással. Ezek a reakciók okozhatnak reverzibilis, vagy irreverzibilis változásokat a térháló és a hatóanyag közötti kapcsolatban. Bizonyos feltételek mellett a hidrogél felületének és tömegének eróziója változást fog okozni a hatóanyag leadásban [94].

#### **1.4.4 Pórusos hidrogélek alkalmazási lehetőségei**

A hidrogélek és pórusos hidrogélek, egy igen kiváló anyagcsoport az alkalmazási lehetőségek szempontjából, mert felhasználási területük rendkívül sokszínű lehet. A 2. táblázat próbálja bemutatni a teljesség igénye nélkül a hidrogélek felhasználási lehetőségeit az orvoslásban [2,77]. Ahogy a táblázatban összegyűjtött adatok is mutatják, nagyon sok típusú hidrogél biokompatibilis, illetve jól utánozhatóak velük bizonyos szövettípusok (főként csontszövet) struktúrája. Ezáltal felhasználási lehetőségeik rendkívüli változatosságot mutatnak [1-37]. A 13. ábrán láthatók a leggyakrabban használt hidrogélek. Az orvosi biológiai kutatások során gyakorta alkalmazzák a poli(vinilalkoholt) (PVA). Ahogy a 13. ábrán is látható mind a látás, a bőr, a porcok, a kiválasztó rendszerünk és az érrendszer rendellenes működése esetén is alkalmazható. A poli(2-hidroxietil-metakrilátból) (PHEMA) készült gélek is igen elterjedtek

jó tulajdonságaiknak köszönhetően. A legtöbben ezt az anyagot a kontaktlencsék egyik alkotóelemeként ismerik, de hatóanyag leadó rendszerként, és a szervezetbe beépített vázként (csontok, porcok, szövetek) is megállja a helyét. A poli(etilén-glikol) (PEG) szintén nagy népszerűségnek örvend, ugyanis jól alkalmazható a szervezetbe beültethető implantátumként. A területre irányuló kutatásoknak köszönhetően folyamatosan bővül azoknak a hidrogél típusú anyagoknak a száma, melyekkel orvosolható az emberi szervezet megbetegedései, illetve egyéb veleszületett rendellenes működések. A teljesség igénye nélkül a napjaink kutatásai során nagy népszerűségnek örvendő hidrogélek: poli(N-izopropil-akrilamid) (PNIPAAm), poli(izobutilén) (PIB), hialuronsavból készült hidrogélek (HA), illetve néhány természetes alapú hidrogél, mint a kollagén és cellulóz alapú gélek.



13. ábra Hidrogélek alkalmazása a szervezetben [2]

Láthatjuk, hogy a hidrogélek nagyon sokfélék lehetnek, éppen ezért tulajdonságaik is rendkívül sokszínűek. Amennyiben csak az anyagcsoportot vesszük figyelembe, állíthatjuk, hogy a gyógyászat legnagyobb területeit lefedik, így fontosságuk megkérdőjelezhetetlen.

**2. Táblázat** Hidrogélek változatos alkalmazása az emberi szervezetben. Különböző szövet és sejt típusok pótlása, regenerálása, gyógyítására tett kísérletek különböző típusú hidrogélek alkalmazásával, illetve ezek funkciójával [77].

| Szövet             | Sejt típus            | Hidrogél                           | Hidrogél funkciója               |
|--------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Csont              | Osteoblaszt           | PEG-PLA                            | hatóanyag leadás, beágyazás      |
|                    |                       | Peptid amfil-Ti -kompozitok        | beágyazás, implantátum           |
|                    | Fibroblaszt           | PEG                                | beágyazás                        |
| Szív-és érrendszer | Csontvelősejt         | Fibrin                             | sejt szállítás                   |
|                    | Embrionális karcinóma | PEG                                | beágyazás                        |
|                    | Cardiomyocyte         | SAP                                | beágyazás                        |
|                    | Hepatocytes           | HA, alginát, karboxi-metilcellulóz | váz                              |
| Porc               | Chondrociták          | fibrin                             | sejt szállítás, hatóanyag leadás |
|                    |                       | PEO-semi IPN                       | sejt szállítás, beágyazás        |
|                    |                       | PEG                                | hatóanyag leadás, beágyazás      |
|                    |                       | PEG-PLA-PVA                        | beágyazás                        |
|                    |                       | alginát                            | beágyazás                        |
|                    |                       | kollagén                           | beágyazás                        |
|                    |                       | HA kollagén                        | beágyazás, váz                   |
|                    |                       | SAP                                | beágyazás                        |
| Kötőszövet         | Fibroblasts           | HA                                 | beágyazás, váz                   |
| Szem               | -                     | HA                                 | váz                              |
|                    |                       | PHEMA                              | váz                              |
| Arc                | Chondrociták          | alginát                            | beágyazás, implantátum           |
|                    | -                     | HA                                 | szűrő                            |
| Intraperitonaális  | -                     | HA                                 | barrier                          |
|                    |                       | PEG, PEG/PLA                       | barrier, hatóanyag leadás        |
|                    |                       | PEG                                | hatóanyag szállítás              |
| Ideg               | -                     | kollagén                           | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | PHEMA-MMA                          | váz                              |
|                    | Idegi progenitor      | SAP                                | csapda, váz                      |
| Hasnyálmirigy      | Langerhans-sziget     | PEG                                | beágyazás                        |
|                    |                       | PEG/PLA                            | beágyazás                        |
| Izom               | Myoblasts             | PHEMA                              | váz                              |
| Bőr                | -                     | kondroitin-szulfát, HA             | barrier                          |
|                    |                       | kollagén                           | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | fibrin                             | ragasztó                         |
|                    | Fibroblasts           | HA                                 | váz                              |
| Gerincevelő        | -                     | PHEMA                              | hatóanyag szállítás, váz         |
|                    | Asztrogliá sejtek     | kollagén                           | beágyazás                        |
| Érrendszer         | -                     | PEG                                | barrier                          |
|                    |                       | PEGDA                              | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | alginát                            | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | zselatin                           | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | HA                                 | hatóanyag szállítás              |
|                    |                       | PEG                                | hatóanyag szállítás, váz         |
|                    | Szájizom sejtek       | PEG                                | váz                              |
|                    | Endothel sejt         | PEG                                | váz                              |
| Hangszál           | -                     | HA-zselatin                        | váz                              |
|                    |                       | kollagén, alginát                  | váz                              |

## 2. Célkitűzések

---

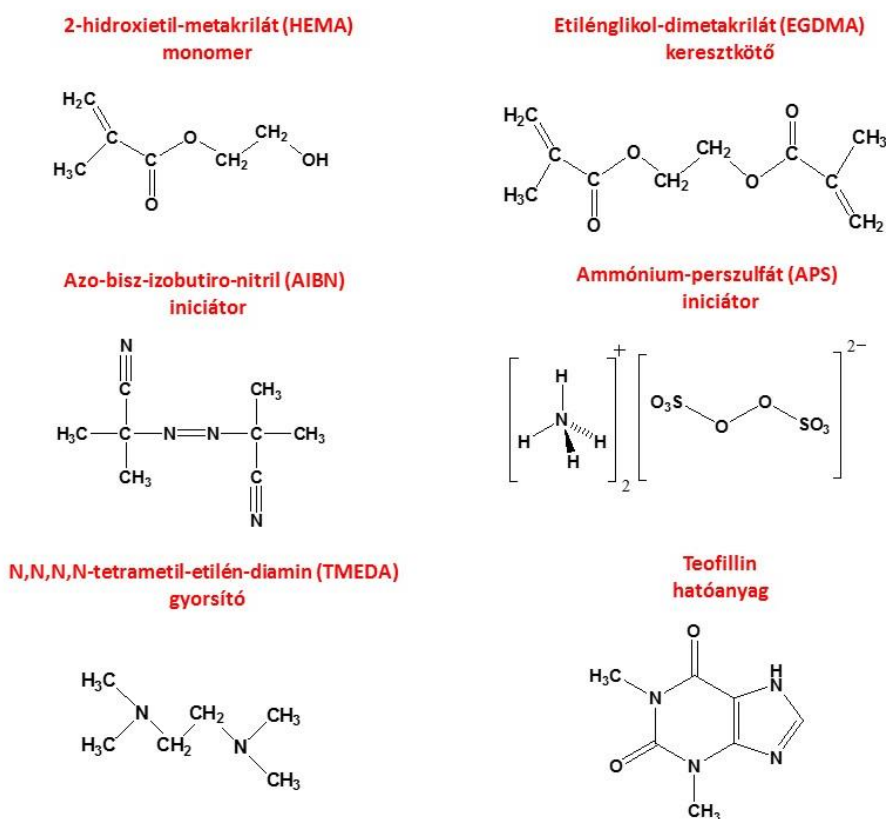
Nagy figyelem irányul napjainkban a pórusos hidrogélekre, melyeket gyakran emlegetnek úgy, mint “*sponge materials*”. A szivacsos anyagok elnevezés nagy pórusokkal és csatornákkal átszőtt szerkezetükre utal. Mint már a korábbiakban említettem, olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, melynek következtében térfogatukhoz képest, nagy mennyiségű hatóanyag felvételére képesek, így jól alkalmazhatóak, mint hatóanyag leadó mátrixok.

A fentiek alapján munkám elsődleges célja poli(2-hidroxietil-metakrilát) (PHEMA) alapú különböző összetételű pórusos hidrogélek előállítása és tulajdonságaik vizsgálata volt. Az általam elvégzett kísérletek során azt tartottam szem előtt, hogy a hidrogélek összetétele és tulajdonságai között összefüggéseket keressek. Ehhez szükséges a megfelelő szerkezeti felépítésű hidrogélek előállítása, majd tisztítása és a szükséges vizsgálatokhoz való előkészítés. A gélek különböző összetétele azt hivatott megmutatni, milyen összefüggések vannak az általam elkészített hidrogélek viselkedése és a különböző bemérési HEMA:víz arányok között, tehát milyen paraméterek befolyásolják a hidrogélek hatóanyag leadását és duzzadási viselkedését. A szerkezeti tényezők igazolására pásztázó elektron mikroszkópos (SEM) képeket készítettem, melyek lehetőséget adnak arra, hogy a hidrogélek szerkezetét áthatóan tanulmányozhassam. A hatóanyag leadás meghatározására UV-látható spektroszkópiás vizsgálatokat végeztem teofillin modell vegyületet alkalmazva, mely mérések során átfogó képet kaphattam a különböző összetételű PHEMA gélekből történő hatóanyag leadására a teljes összetétel tartományban. Ezáltal összehasonlíthatóvá váltak azok a paraméterek, melyek ismeretében kísérletet tehettem arra, hogy a szerkezet és a hidrogélek tulajdonságait összehasonlítsam, és ezekből általános következtetéseket vonhassak le.

### 3. Kísérleti rész

#### 3.1 Felhasznált anyagok

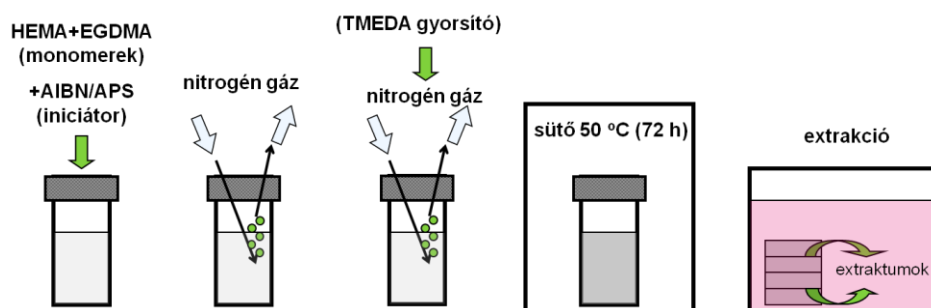
A poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) hidrogélek előállításához 2-hidroxietyl-metakrilátot (HEMA) (Sigma Aldrich, 97%-os tisztaságú) használtam monomerként, melynek tisztítása vákuumdesztillációval zajlott 67°C hőmérsékleten. A térhálósítószer etilén-glikol-dimetakrilát (EGDMA) (Sigma Aldrich 98%-os tisztaságú) volt, amit szintén vákuumdesztillációval lett tisztítva 98-100°C-on. A tisztított anyagokat felhasználásig nitrogén alatt -20 °C-on tároltam. Oldószerként a sima hidrogélekhez abszolútizált etanolt (EtOH) használtam, iniciátorként pedig termikusan bomló azo-bisz-izobutiro nitrilt (AIBN) (Sigma Aldrich  $\leq 97\%$ ), melyet kétszeres metanolos átkristályosítással tisztítottam. A pórusos hidrogélek előállítását vizes közegben végeztem, melyhez vizet (Sigma Aldrich, Double Processed, Tissue Culture Water, sterile filtered), termikus iniciátorként pedig ammónium-persulfátot (APS) (Sigma Aldrich 99,99%-os tisztaságú) használtam, melyet tisztítás nélkül alkalmaztam a reakciókhoz. A reakciók gyorsítására *N,N,N,N*-tetrametil-etilén-diamint (TMEDA) használtam (Sigma Aldrich,  $\leq 99,5\%$ ), melyet nem tisztítottam. A hatóanyag leadás vizsgálatához teofillin modell vegyületet alkalmaztam (Sigma Aldrich,  $\leq 99,5\%$ ).



14. ábra A hidrogélekhez felhasznált anyagok és azok szerkezeti képletei.

### 3.2 Poli(2-hidroxietyl-metakrilát) hidrogélek és pórusos térhálók előállítása

A hidrogélek szintézisét fáziskizárasos polimerizációs eljárással állítottam elő. Az eljárás menetének leírása a következő folyamatábrán látható (15. ábra). A számított mennyiségű HEMA monomert, EGDMA térhálósítószert és a megfelelő mennyiségű oldószert (hidrogélek esetében EtOH, pórusos térhálók esetében víz) üvegedényekbe mértem be, és hozzáadtam a termikus iniciátort (EtOH reakció közeg esetén AIBN, vizes közeg esetén APS). A reakcióelegyek hosszabb időre homogenizálás céljából rázógépre kerültek. Homogenizálást követően a reakcióelegyet inert atmoszféra alá helyeztem, melyet nitrogén átbuborékolatásával értem el. A nitrogénezési eljárás legalább 10 percig tartott, amely után gyorsító (TMEDA) is adható a rendszerhez. Az inert atmoszféra alatt lévő reakcióelegyeket sütőbe helyeztem 72 órára (AIBN iniciátor esetében 65°C, APS termikus iniciátor esetében 50°C). A polimerizációs eljárás során képződött hidrogéleket kivettem a mintatartókból, majd extrakcióval tisztítottam. A hagyományos hidrogélek esetében víz, vizes-etanol majd etanol volt az extrakciós közeg, elkerülendő a hidrogélek széttöredezését. Pórusos gélek esetében vizet alkalmaztam extrakciós oldatnak. Az oldószer elegyet, illetve oldószert naponta cseréltem a polimerek felett, így a tisztítás során a reakcióból visszamaradt oldható hányadot távolítottam el hidrogél mátrixokból.



15. ábra PHEMA hidrogélek előállításának folyamatábrája.

A kitisztított hidrogél minták elnevezése során törekedtem a könnyű érthetőségre: az elnevezés első tagja a hidrogélt alkotó polimer rövidítése, X jelöli a hidrogélben két keresztkötési pont között található PHEMA lánc molekulatömegének ( $M_c$ ) ezred részét, Y pedig a HEMA és víz arányát jelöli. A PHEMA-10-10 minta esetében ez a következőt jelenti: A keresztkötési pontok közötti polimer lánc  $M_c$  értéke 10000, a HEMA és víz aránya pedig 10.

### 3.3 Polimer-oldószer térfogati frakció meghatározása

A pórusos polimer hidrogélek polimer, valamint oldószer térfogati frakcióját a következő módszerrel határoztam meg. A kitisztított hidrogélekből közel azonos geometriájú mintadarabokat vágtam, majd ezeket a mintadarabokat desztillált vízben megduzzasztottam. A desztillált vízben duzzasztott minták tömegét, átmérőjét és magasságát három helyen digitális precíziós tolómérővel mértem le. A mintákat lassan levegőn, szobahőmérsékleten kezdtem kiszáritani és a dehidratáció következtében a mintákon térfogat csökkenés lépett fel. A térfogat csökkenést nyomon követtem, a mintákat tömegállandóságig szárítottam, majd a teljesen kiszáritott mintadaraboknak szintén lemérésre került az átmérőjük és a magasságuk. A következő képleteket felhasználva (15-17 egyenletek) számítottam ki a polimer, valamint az oldószer térfogati frakcióját a mintákban, melyhez a minták átmérőjét száraz ( $d_{száraz}$ ) és duzzadt ( $d_{duzzadt}$ ) állapotban vettem alapul [79,80]:

$$PVF = \left( \frac{d_{száraz}}{d_{duzzadt}} \right)^3 \quad (15)$$

$$SVF = 1 - PVF \quad (16)$$

$$v_{2,s} = \frac{V_{polimer}}{V_{duzzadt\ gél}} = Q^{-1} \quad (17)$$

A (15)-(16) egyenletekben  $PVF$  jelöli a polimer térfogati frakcióját,  $SVF$  pedig az oldószer térfogati frakcióját. A (17) képletben  $Q$  felel meg a duzzadt térfogat aránynak,  $V_{polimer}$  a száraz polimer térfogatát jelöli,  $V_{duzzadt\ gél}$  pedig a duzzadt hidrogél térfogata egyensúlyi duzzadt állapotban. Az alkalmazott összefüggések a térfogatváltozás szempontjából fejezik ki azt, hogy a hidrogél milyen mértékben képes a duzzadásra [79,80].

### 3.4 Hidrogélek duzzadási viselkedése

A hidrogélek duzzadási viselkedését gravimetriás módszerrel határoztam meg. Kitisztított hidrogélekből közel azonos (körülbelül 1 g) tömegű darabokat vágtam, majd ezeket a mintadarabokat kíméletesen kiszáritottam. A szárítás szobahőmérsékleten kezdetben levegőn, majd vákuumban zajlott. A mintákat tömegállandóságig szárítottam, majd a teljesen kiszáritott térhálók tömegeit lemértem. Ezt követően a száraz géleket nagy duzzasztószer feleslegbe helyeztem (150 ml). A minták a vízzel való érintkezés során duzzadásnak indultak. Ezt követően folyamatosan mértem a minták tömeg változását az idő függvényében, az

egyensúlyi duzzadt állapot beállásáig. A pórusos polimerek egyensúlyi duzzadását a (9) egyenlet felhasználásával határoztam meg.

A hidrogélek duzzadás során bekövetkező tömegnövekedéséből kiértékelhető a duzzadási kinetika a kezdeti szakaszra, melyet egy széles körben elterjedt összefüggés alkalmazásával végeztem el: [68, 101, 102].

$$F = \frac{R_t}{R_{eq}} = k \times t^n \quad (18)$$

$$\ln F = \ln k + n \ln t \quad (19)$$

Az egyenletekben  $F$  jelöli a hidrogél relatív víztartalmát  $t$  időpontban,  $R_t$  és  $R_{eq}$  a hidrogél duzzadási foka az adott  $t$  időpillanatban, és egyensúlyi állapotban,  $k$  és  $n$  értéke állandónak tekinthetők. Az összefüggés tekintetében a két állandó kiszámítható úgy, hogy a mérések során kapott adatokat ábrázolva, a kapott pontokra pedig egyenest illesztve, megkaphatjuk az egyenesek meredekségéből  $n$ , illetve azok tengelymetszetéből  $k$  értékét.

A hidrogélek kiterjesztett teljes duzzadásviselkedését figyelembe véve, felírható a Robinson-Schott összefüggés [103, 104].

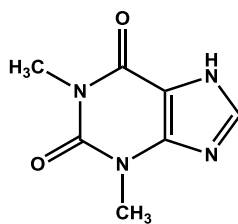
$$\frac{dR_t}{dt} = k_s \times (R_{eq} - R_t)^2 \quad (20)$$

$$\frac{t}{R_t} = A + B \times t = \frac{1}{k_s \times R_{eq}^2} + \frac{1}{R_{eq}} \times t \quad (21)$$

Látható a képletek alapján, hogy az összefüggés másodrendű. Az  $A$  és  $B$  értékei kiszámíthatóak a fenti módon megadott egyenes meredekségéből, illetve tengelymetszetéből [103-105].

### 3.5 Teofillin hatóanyag leadás vizsgálata

Az általam előállított PHEMA pórusos polimer hidrogélek fontos tulajdonsága, hogy hatóanyag szállító és leadó mátrixként is alkalmazhatóak. A hatóanyag leadás vizsgálatához egy ismert modellvegyületet, a teofillint vagy más néven dimetil-xantint alkalmaztam (16. ábra).



**16. ábra** Teofillin hatóanyag molekula szerkezeti képlete.

A hatóanyag leadás vizsgálatához telített teofillin oldatot készítettem desztillált vízből. A telített oldatokból mintadarabonként 50 ml-t használtam, ebbe a telített teofillin oldatba helyeztem a közel azonos tömegű hidrogél mintadarabokat (körülbelül 1 g), és az oldatokban duzzasztottam őket előre meghatározott ideig, míg be nem állt a minták egyensúlyi állapota. Miután a pórusos polimer minták elérték az egyensúlyi állapotot, és kellő mennyiségű hatóanyagot vettek fel a minták teofillin leadását a következő módszerrel vizsgáltam: 5 ml desztillált vízbe helyeztem a telített teofillin oldatban duzzasztott PHEMA mintát, majd rázatással elősegítettem a passzív diffúzió folyamatát (rázatás nélkül a minták felületén a hatóanyag koncentráció gradiense nagyobb, ez lassítja a diffúziót), majd előre meghatározott időben a mintadarabokat újabb 5 ml desztillált vízbe helyeztem át. Ezt az eljárást több cikluson keresztül folytattam. A leadott hatóanyag UV-látható spektroszkópiával vizsgáltam. A kvantitatív méréshez ismert teofillin koncentrációval rendelkező kalibráló oldatokat készítettem. A kalibráló oldat segítségével kvantitatíve meg tudtam határozni a pórusos polimer gélek hatóanyag leadásának mértékét [80].

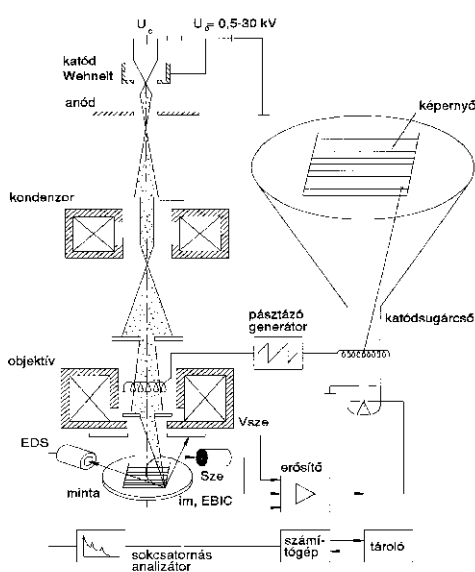
### **3.6 Vizsgálati módszerek**

#### **3.6.1 NMR spektroszkópia**

A  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiának köszönhetően lehetőség nyílt a felhasznált anyagok szerkezetének és tisztaságának vizsgálatára. A mérések során a kiindulási anyagokat, illetve a hatóanyag molekulát vizsgáltam. (HEMA, EGDMA, TMEDA, teofillin). A  $^1\text{H}$ -NMR spektrumok felvétele Varian Gemini 2000 típusú 200MHz-es berendezéssel zajlott szobahőmérsékleten. A spektrumok felvételéhez közel 10 mg tömegű anyagot mértem be minden esetben, oldószerként pedig deuterált vizet ( $\text{D}_2\text{O}$ ) alkalmaztam.

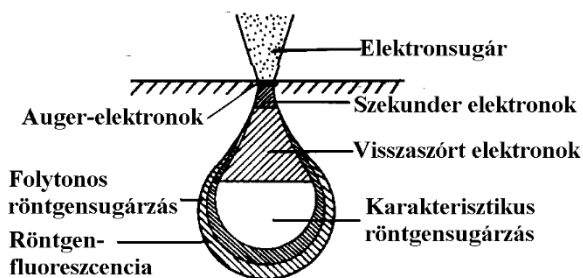
### 3.6.2 Pásztázó elektronmikroszkópia

A pásztázó elektronmikroszkópia (Scanning Electron Microscopy, SEM) és az elektronsugaras mikroanalízis, olyan modern vizsgálati módszerek, melyek az anyagok felületéről, illetve a minták felszíne alatti néhány nano- illetve mikrométeres rétegekből nyújtanak információt. A minták analízise ZEISS EVO 40XVP típusú elektronmikroszkóppal történt, a következő fontosabb paraméterekkel: 20 kV gyorsító feszültség, volfrám-katód elektronforrás és  $10^{-3}$  Pa vákuumigény.



17. ábra Pásztázó elektron mikroszkóp (SEM) vázlatos rajza [106].

A pásztázó elektron mikroszkópban az elektronforrás vagy elektronágyú állítja elő a vizsgálatához szükséges elektronokat, melyeket nagyfeszültség gyorsít fel, és egy elektromágnesekből álló lencserendszer fókuszál egy tűhegyű nyalábbá. Az elektronok kölcsönhatásba lépnek a minta anyagával, ezzel számos olyan jelet hoznak létre, melyek visszatükrözik az adott minta valamely tulajdonságát. Ezek a jelek lehetnek szekunder elektronok, visszaszórt elektronok, röntgensugárzás, fény, stb.) [106,107].



18. ábra A vizsgált anyag és az elektronnyaláb kölcsönhatása [106].

A pásztázó elektron mikroszkóppal szekunderelektron üzemmódban a minta felületének közeléből (5-50 nm) nyerhetünk információkat. Munkám során szekunder elektron felvételeket készítettem. Ezek segítségével, a felület közeli 1-10 nm mélységeiből kaptunk információkat. Ezek kis nagyításon készültek, ezért nagy mélységélességűek.

A konvencionális pásztázó elektron mikroszkópban, nagy vákuumban, első sorban elektromosan jól vezető anyagokat lehet közvetlenül vizsgálni, mivel szükség van a minta felületét bombázó elektronok elvezetésére. Szigetelő anyagok esetén a minta feltöltődik, emiatt eltéríti a besugárzó elektron nyalábot, ezért a kép torzulni fog. Ennek elkerülésére az elektromosan semleges minták felületét vezető réteggel kell bevonni. Ez úgy érhető el, hogy a minta felületét szén- vagy fém (jellemzően arany vagy platina) réteggel vonják be. A vizsgálat előtt, a vezető réteget a minta felületére párologtatják. A minták előkészítésére felületüket katódporlasztó készülék (Polaron Range SC7620 Sputter Coater) segítségével, vékony egyenletes (0-0,3 nm) arany vezetőréteggel vontuk be. Először az aranyozásra szánt mintákat frissen törtük, majd elhelyeztük egy tárgylemezen. A tárgylemezt a katódporlasztó készülékbe helyeztem, majd a rendszer vákuum alá került. Ezután argon gázt engedtünk a katódporlasztó berendezésbe. A készülék két elektródája által okozott elektromos kisülések, vagy plazma létrejötte miatt a felgyorsult elektronok ütköznek argon atomokkal. Az argon atomokról így elektronok szakadnak le, a gáz ennek következtében egyre több pozitív iont fog tartalmazni. A gáz gerjesztett állapotba került, melynek látványos jeleként a készülékből lila fény szűrődött ki. Az erőter miatt felgyorsult argon ionok, a katódra csapódnak, ezáltal atomokat szakítanak ki onnan. A kiszakadt arany atomok az anódon lévő mintára vándoroltak, így kialakítva a vezetéshez szükséges vékonyréteget. A minták vezetővé tételéhez a folyamatot kétszer-háromszor megismételtük, így a minták felületére legalább 2-3 aranyréteget vittem fel.

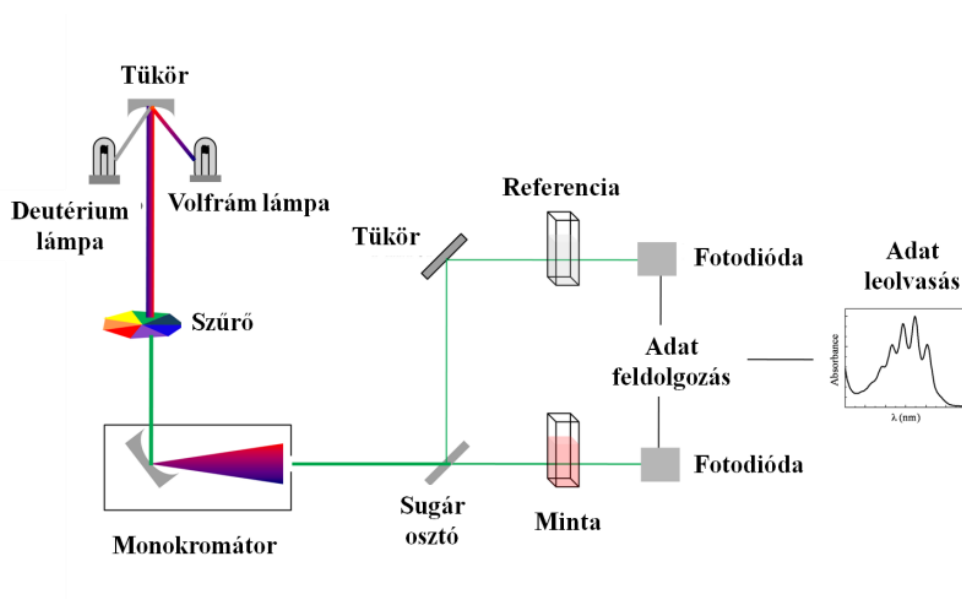
### **3.6.3 UV-látható spektroszkópia**

UV-látható (UV-vis) spektroszkópiával végeztem a hatóanyag leadásával kapcsolatos vizsgálatokat. A teofilin molekula jellegzetes tartományban, 272 nanométernél ad jelet vizes közegben. A méréseket kvarc küvettákban végeztem. 190-400 nm tartományban vettem fel a teofilin által keltett jeleket. Referenciának tiszta oldószert, ioncserélt vizet alkalmaztam minden mérésnél. A fényelnyelés többségéért felelős molekula részletet nevezzük kromofórnak. Szerves molekuláknál nagy konjugáltsági fokkal rendelkező molekula részletek nyelnek el több fényt, illetve a heteroatomos szerkezeti részletek [108,109].

Az UV-Vis mérések adataiból, könnyen meghatározható a mért oldatok koncentrációja egy általánosan alkalmazott módszerrel. Ez a Lambert-Beer törvény:

$$A = \lg\left(\frac{I}{I_0}\right) = \epsilon \cdot c \cdot L \quad (22)$$

A képletben  $A$  jelöli a mért abszorbanciát,  $I_0$  a mérendő mintába beérkező fény intenzitása adott hullámhosszon,  $I$  a mintán áthaladt fény intenzitása,  $L$  a mintán átvezető út hossza,  $\epsilon$  moláris abszorbanciának nevezett konstans érték,  $c$  pedig a koncentráció. [108, 109]



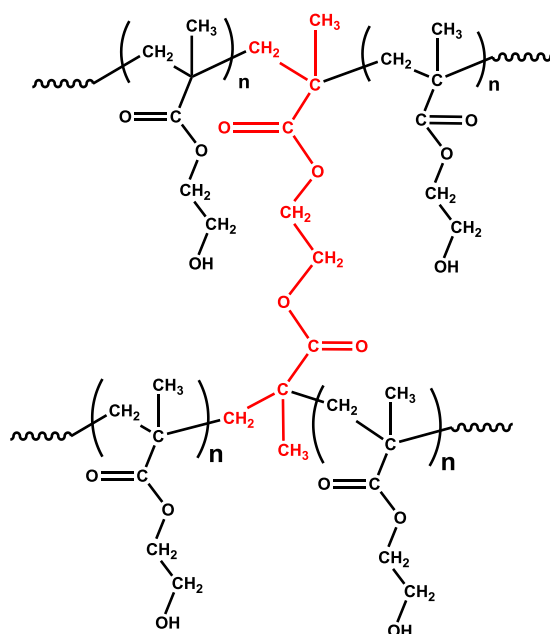
19. ábra UV-látható spektroszkóp sematikus ábrája [110].

## 4. Eredmények és tárgyalásuk

### 4.1 PHEMA hatóanyag leadó mátrixok előállítása

#### 4.1.1 PHEMA hidrogélek előállítása

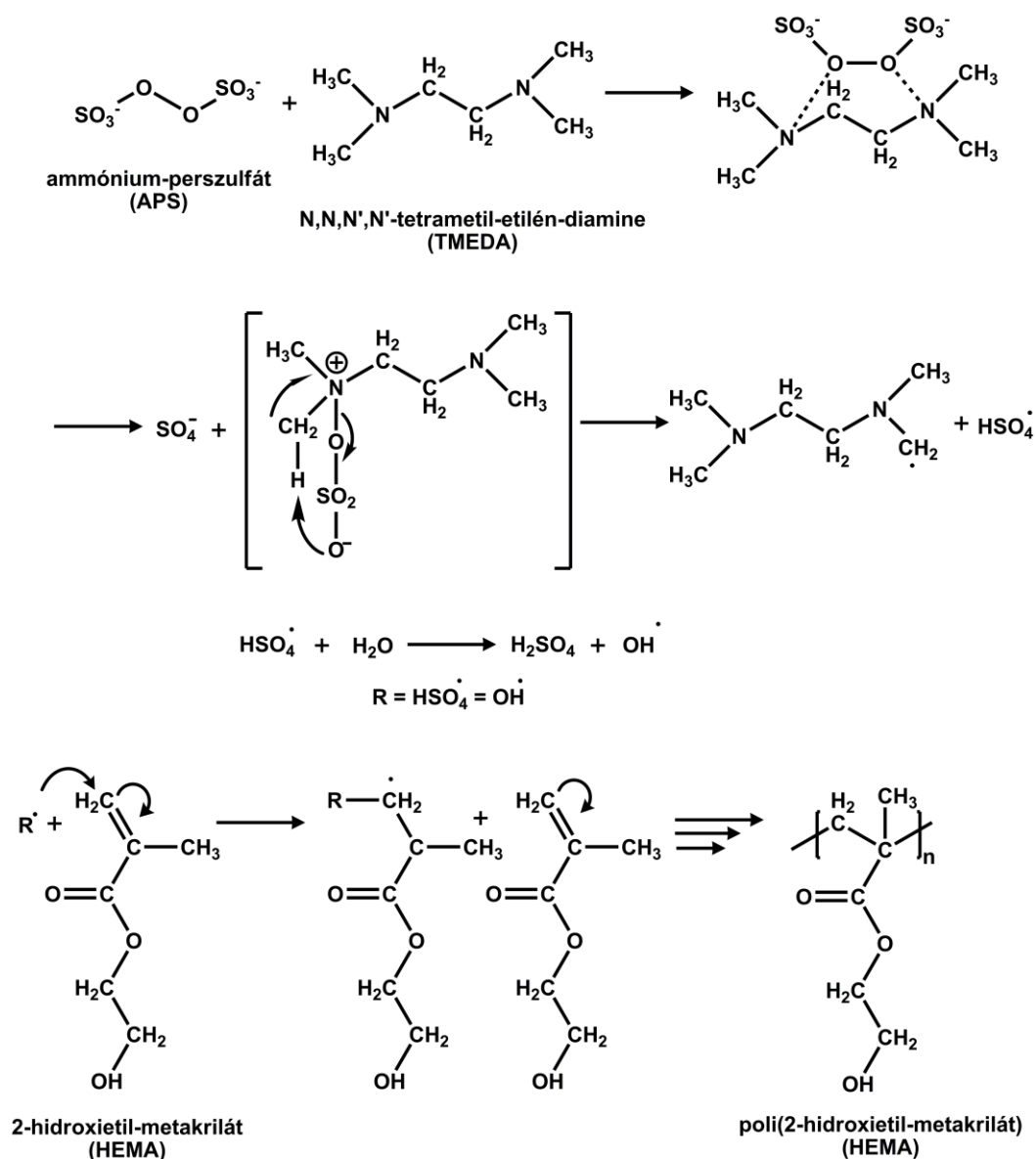
A PHEMA referencia hidrogélek előállítása hagyományos kopolimerizációval zajlott. Monomerként HEMA-t alkalmaztam, a térhálósítószer szerepét EGDMA töltötte be. Iniciátorként a termikus úton bomló AIBN-t alkalmaztam. A 20. ábrán látható, ahogy a térhálósítószer beépült a polimer képződése során. Az EGDMA telekelikus, két funkciós csoporttal (metakrilát-csoporttal) rendelkező, kis molekulatömegű térhálósítószer, így képes ezeken a csoportokon keresztül beépülni a PHEMA láncok közé és létrehozni a polimer hidrogélt, azaz a térhálós szerkezetet.



20. ábra Az etiléneglikol-dimetakrilát (EGDMA) kapcsolódása a poli(2-hidroxietil-metakrilát) (PHEMA) polimer láncok szerkezetében, a kialakult térhálós szerkezet.

#### 4.1.2 Pórusos PHEMA hidrogélek előállítása

A pórusos hidrogélek előállítása fáziskizárásos polimerizációval történt. Termikus iniciátorként APS-t használtam, oldószerként pedig ioncserélt vizet. A monomerként használt HEMA vízzoldható, viszont a polimerizáció során kialakuló PHEMA polimer vízzoldhatatlan, így a fáziskizárásos polimerizáció során az oldószerként alkalmazott vizet kizárja a polimer fázisból, így kialakítva a pórusokat. A polimerizáció TMEDA gyorsítószer alkalmazása esetén a 21. ábrán feltüntetett mechanizmus szerint zajlik.

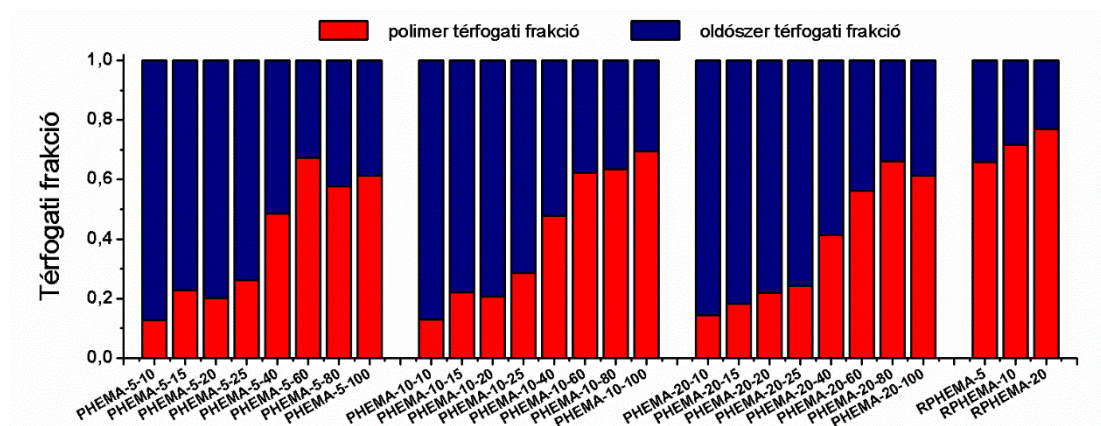


21. ábra A poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) hidrogél előállításának mechanizmusa és az N,N,N,N-tetrametil-etilén-diamint (TMEDA) gyorsító szerepe.

A reakció gyökös mechanizmus szerint valósul meg. A 21. ábrán látható, hogy a TMEDA a gyökök képződését hivatott gyorsítani, ezáltal a reakció már szobahőmérsékleten, vagy az alatt is könnyedén, rövid idő alatt lejátsszódik a képződő sok reaktív gyök miatt. A TMEDA először komplexet képez az APS iniciátorral, majd ezt követi egy átmeneti állapot, ahol átrendeződések sorozatát követően végül kialakulnak a gyökök. A képződő gyök iniciálja a reakciót, és elindítja a HEMA polimerizációját. A polimerizáció során a térhálósítószer metakrilát végcsoportjain keresztül is reagálnak a növekedni képes polimer láncsal, ezzel kialakítva a térhálós szerkezetet.

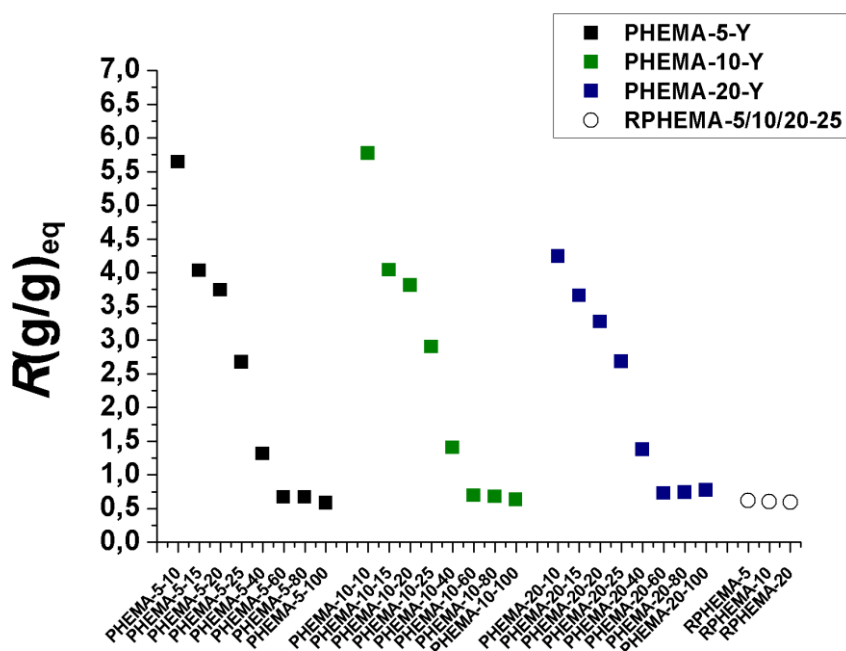
## 4.2 Polimer-oldószer arány megoszlása

A polimer-oldószer térfogati frakció meghatározásához a különböző minták átmérőváltozását vettem figyelembe. Ehhez megmértem a minták átmérőjét 3 helyen, majd ezeket átlagolva számítottam ki a minták átmérőjét száraz és duzzadt állapotban. Az így kapott adatokat használtam fel a polimer-oldószer térfogati frakció meghatározásához, melyhez az (15) és (16) egyenleteket használtam fel.



22. ábra A poli(2-hidroxietil-metakrilát) (PHEMA) minták polimer-oldószer térfogati frakciója.

A 22. ábrán látható, hogy a polimert és az oldószert milyen arányban tartalmazzák a különböző összetételű hidrogélek. Megfigyelhető, hogy az egyes sorozatokon belül a polimer térfogati frakció aránya folyamatosan növekszik, ezzel párhuzamosan kevesebb oldószer felvételére képesek. Ez a tendencia figyelhető meg a referencia hidrogél minták esetében is melyek etanolos oldatban kopolimerizációval készültek (RPHEMA-5-25, RPHEMA-10-25, RPHEMA-20-25). A hidrogélek térszerkezete tehát jól befolyásolható a HEMA és víz arányának változtatásával. A fáziskizárásos polimerizációnak köszönhetően kis bemérési monomer mennyiség esetén a szerkezet sokkal inkább pórusosabb lesz a nagy folyadék fázis miatt. Megnövelve a monomer mennyiségét, a hidrogélek pórusossága egyre csökken, így a hatóanyag felvevő képességet befolyásoló szabad térfogat is kisebb lesz. Tehát a gél felvevő képessége csökken. Ez látható a 23. ábrán is, mely a minták duzzadási fokát ábrázolja egyensúlyi duzzadt állapotban.



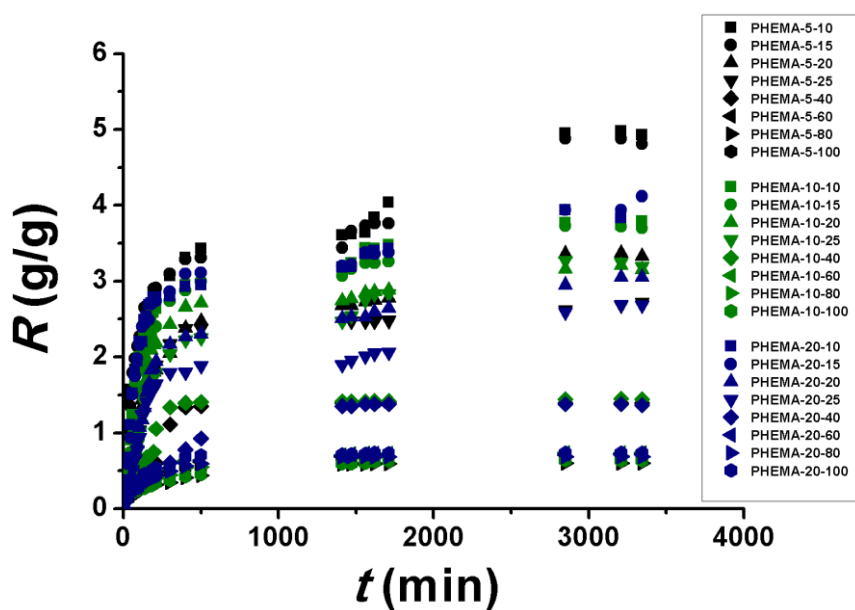
**23. ábra** A és a referencia poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) minták egyensúlyi duzzadási foka. Pórusos térhálók: PHEMA-5-Y, PHEMA-10-Y, PHEMA-20-Y és a megfelelő referencia minták: RPHEMA.

Összefoglalva a fentieket, kis HEMAV/V% esetén lazább, pórusosabb szerkezet alakul ki, míg növelve a monomer mennyiségét a szerkezet fokozatosan elveszíti pórusos jellegét. Összehasonlítva a pórusos és sima hidrogélekben található oldószer mennyiségét (23. ábra) egyensúlyi duzzadt állapotban, látható, hogy a sima hidrogélek jóval tömörebb szerkezetűek, a pórusosakkal ellentétben, viszont jóval kevesebb oldószert képesek felvenni a pórusos hidrogélekkel szemben. A 22. ábrán az is látható, hogy a pórusos hidrogélek térfogatának nagy részét az oldószer képezi. A térfogati frakciók és a duzzadási tulajdonságok változása alapján eredményeket kaphatunk arról, hogy az adott PHEMA-X-Y minták, milyen arányban képesek oldószer felvételére, és ezzel együtt mennyi hatóanyag molekulát tudnak felvenni. Amennyiben összehasonlítást szeretnénk tenni a sima és pórusos hidrogélek között a számított paraméterek alapján (22. és 23. ábra), a pórusos hidrogélek feltehetően nagyobb mennyiségű hatóanyag felvételére és leadására képesek, mint pórusmentes társaik. A hatóanyag molekulák számára jóval nagyobb térfogat áll rendelkezésre a pórusos hidrogélekben, illetve a bennük kialakult csatornás rendszerben. A PHEMA hidrogélek felülete nem aktív, tehát kémiai reakcióba nem lép az alkalmazott hatóanyag molekulákkal, mindössze másodrendű fizikai kötőerők létesülnek a hatóanyag és a térháló között.

### 4.3 Duzzadási kinetika

A PHEMA alapú pórusos hidrogél minták duzzadási viselkedését a minták duzzadásával járó tömegváltozásokat mérve határoztam meg előre meghatározott időpontokban. A duzzadási kinetika mérését az egyensúlyi duzzadás eléréséig mértem. A minták vízfelvételét a (9) egyenlet alkalmazásával határoztam meg [75-86].

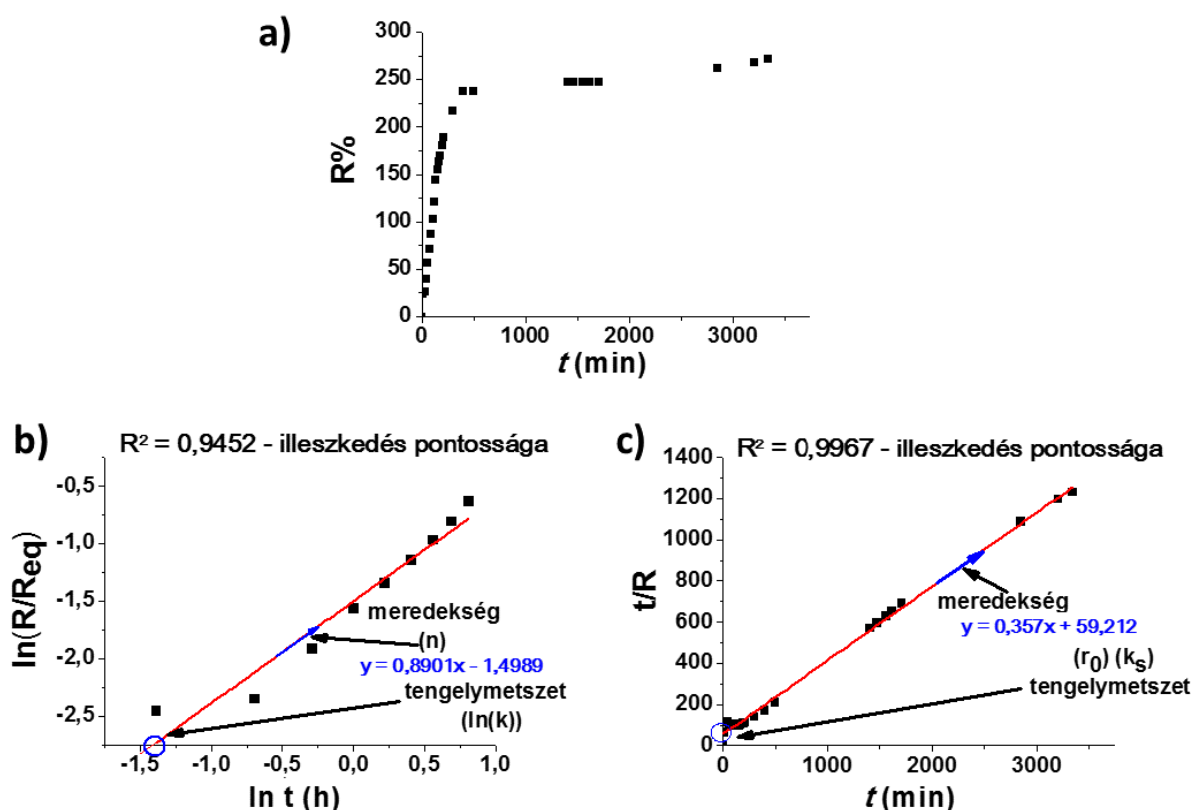
A duzzadási kinetika mérésének eredményeit a 24. ábra szemlélteti. Az egyes sorozatokat tekintve, azonos tendencia figyelhető meg a duzzadás folyamata során, vagyis a duzzadás alatt a hidrogélek tömegükben azonos mértékben növekednek (F.15. ábra). Összevetve a polimer-oldószer térfogati frakciókat és a duzzadás mértékét (22-24. ábra) láthatjuk, hogy azoknak a mintáknak, melyekben a polimer térfogati frakciója nagyobb volt, kevésbé növekedett a tömegük a duzzadás során (PHEMA-5-Y). Amennyiben a kapott adatsorokat egy diagramon ábrázoljuk, a sorozatok között is megfigyelhető a hasonlóság a duzzadás folyamatában.



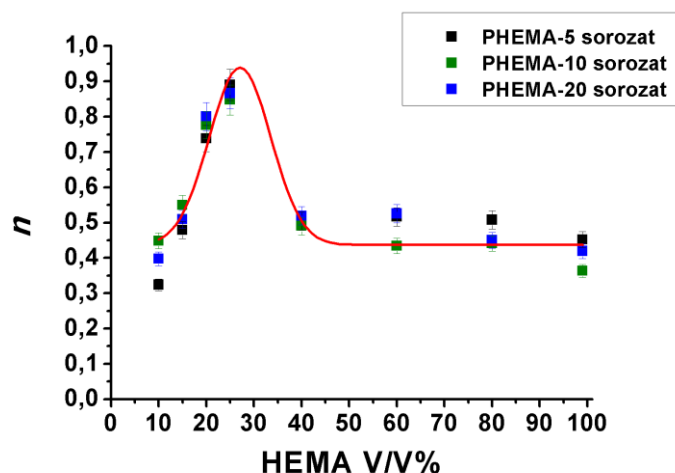
24. ábra A pórusos poli(2-hidroxiethyl-metakrilát) (PHEMA) minták duzzadási viselkedése az idő függvényében ábrázolva.

A minták a duzzadási viselkedését az idő függvényében vizsgálva következtethetünk a mintában lejátszódó diffúziós folyamatokra. A diffúziós állandó kiszámításához a már korábban említett (9) és (18)-(21) egyenleteket használtam fel. A duzzadás kinetikáját Fick-féle és Robinson-Schott-féle közelítésekkel vizsgáltam. A PHEMA sorozatok mintáira a diffúziós kitévő számítását a következőképpen végeztem el, miszerint először kiszámítottam a minta százalékos duzzadási fokát ( $R\%$ ) minden  $t$  időpillanatban, melyet ábrázoltam az idő

függvényében. A 25. ábrán megfigyelhető a PHEMA-5-25 minta diffúziós kitevőjének számítása, hogy a kezdeti szakaszban az adatok erősen hullámoznak, így bár az adatsorra illeszthető egyenes, de annak pontossága kisebb, mintha az egész duzzadási görbe adatsorát vennénk figyelembe. A duzzadás során beállt egyensúlyi állapotból szintén duzzadási fokot ( $R(g/g)_{eq}$ ) számoltam, majd ezzel elosztottam a minta minden időpillanatban vett duzzadási fokát ( $R(g/g)$ ). Az így kapott  $R/R_{eq}$  adatsor természetes alapú logaritmusát véve, az adatsort linearizáltam, melyre egyenes illeszthető. Jól megfigyelhető, hogy az egyenes nem illeszkedik olyan jól a felfutó adatsorra, ezért a Fick-féle közelítés nem olyan pontos. Sokkal pontosabban számítható a diffúziós kitevő értéke a Robinson-Schott féle közelítéssel, mely a duzzadási folyamat egészére kiterjedő összefüggés. Ebben az esetben az idő és az adott  $t$  időpillanatban vett duzzadási fokok hányadosát ábrázoltam az idő függvényében. Fick-féle közelítést alapul véve a diffúziós kitevő ( $n$ ) értékét az egyenes egyenletéből az  $x$  tag szorzója,  $k$  értékét pedig az egyenlet második tagja adja meg a másodrendű Robinson-Schott féle közelítésből számított kezdeti duzzadási sebesség ( $r_0$ ) az egyenes egyenletének második tagjának reciprokából számítható, a duzzadási sebességi állandó pedig az egyenlet második tagjának és  $R_{eq}^2$  szorzatából vett reciprok adja meg. A számítások eredményei az F4. táblázatban láthatóak.



25. ábra A poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) duzzadási foka az idő függvényében PHEMA-5-25 minta esetén (a), Fick-féle elsőrendű közelítéssel (b) és Robinson-Schott másodrendű közelítést alkalmazva (c).



**26. ábra** A pórusos poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) hidrogélek duzzadási kinetikájából számolt diffúziós állandók értékei az elsőrendű, Fick-féle közelítést alkalmazva.

A számított diffúziós állandó ( $n$ ) értékek alapján, meghatározható a diffúzió típusa. Az  $n$  értéke a minták esetében alakfüggő, így azt is számításba kell vennünk. Henger alakú minták esetén az  $n$  értéke a következő határok között mozog, melyet a 3. táblázat szemléltet [80,82,83].

**3.Táblázat** Henger alakú poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) minták diffúziós állandó ( $n$ ) értékei, a hozzá tartozó transzport típusa és annak időfüggésének táblázatos összefoglalása.

| Henger alakú minták diffúziós állandóinak értékei |                           |               |
|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------|
| Diffúziós kitevő, $n$                             | Transzport típusa         | Idő függés    |
| <b>0,45</b>                                       | Fick-féle diffúzió        | $t^{1/2}$     |
| <b><math>0,45 &lt; n &lt; 0,89</math></b>         | Anomális transzport       | $t^{n-1}$     |
| <b>0,89</b>                                       | Case II. transzport       | idő független |
| <b><math>n &gt; 0,89</math></b>                   | Super Case II. transzport | $t^{n-1}$     |

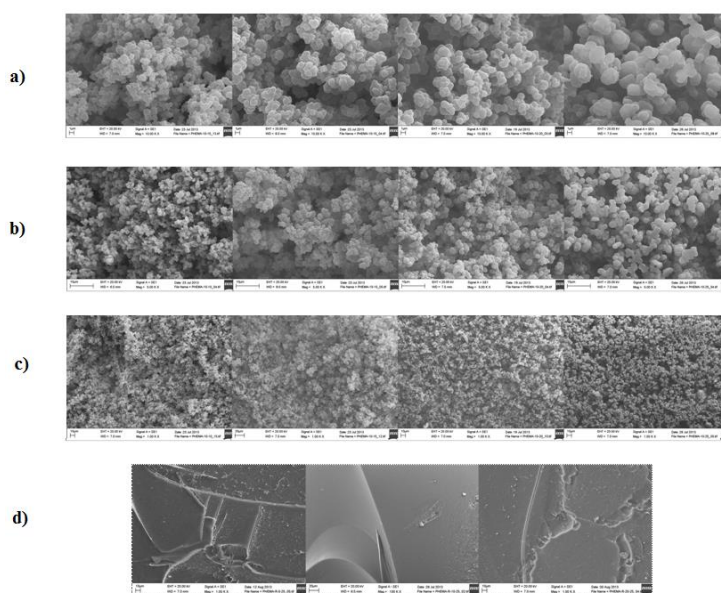
A 26. ábrán feltüntetett minták  $n$  értékei közötti hasonlóság jól megfigyelhető. Döntő mértékben csak a HEMA:víz arány változik az egyes mintákban. Az azonos HEMA:víz arányú minták esetén az diffúziós állandók között hasonló tendencia figyelhető meg az egyes sorozatok között. Az  $n$  értékek PHEMA-X-25 minták esetében csúcsot adnak, mely az időfüggetlen Case II. transzportot közelíti. Ez összefüggésben van a szerkezeti paraméterek megváltozásával, ugyan is ebben a tartományban mérhetőek a legnagyobb méretű polimer szemcsék a szerkezetben, ezek változása pedig csak a monomer bemérési mennyiségétől függ. A 26. ábrán látható, hogy a minták többsége az anomális transzport tartományába esik,

viszont többségük a tartomány alsó határát közelíti, mely a Fick-féle diffúciónak feleltethető meg.

Az eddigi vizsgálatok és eredmények alapján, megállapítható, hogy a hidrogélek összetétele és azok szerkezete döntően befolyásolja a hidrogél viselkedését. A különböző összetételű minták tulajdonságaira döntő hatással bíró tényező a HEMA:víz aránya. Ennek ismeretében jól definiált szerkezetű és tulajdonságú PHEMA hidrogélek állíthatóak elő.

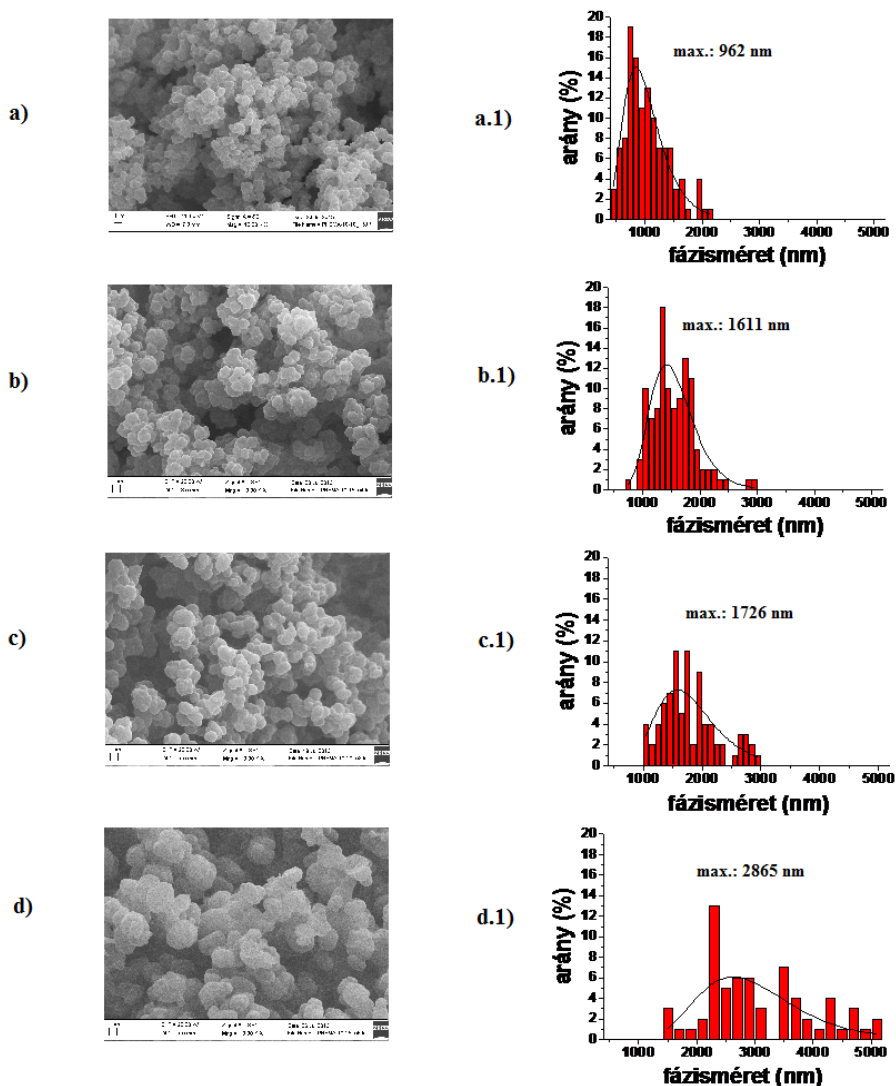
#### 4.4 Szerkezet vizsgálatok

A PHEMA hidrogélek szerkezetét pásztázó elektron mikroszkóp (SEM) segítségével vizsgáltam. A mintákat először duzzasztott állapotban, liofilizálásnak vettem alá. Azért volt fontos, hogy a minták duzzadtak legyenek a szárítás során, mert így jobban megfigyelhető a pórusos szerkezetük. Először a duzzadt mintákat folyékony nitrogénbe helyeztem egy fél órára, majd a miután teljesen megfagytak, liofilező készülékre helyeztem őket, 12 órára. Liofilizálás során a minták elvesztették teljes nedvesség tartalmukat, de a pórusos szerkezetüket megtartották. Ezt követően került sor a minták aranyozására katódporlasztó készülék segítségével, azért hogy a minták vezető képesek legyenek, ugyan is pásztázó elektron mikroszkópiával csak elektromosan vezető anyagok vizsgálhatóak. Az aranyozást követően elvégeztem a SEM méréseket. Az 27. ábrán látható mikroszkópos képek a PHEMA-10-10/15/20/25 mintákról készültek különböző nagyításban, így a PHEMA minták teljes szerkezetéről képet kaphatunk.



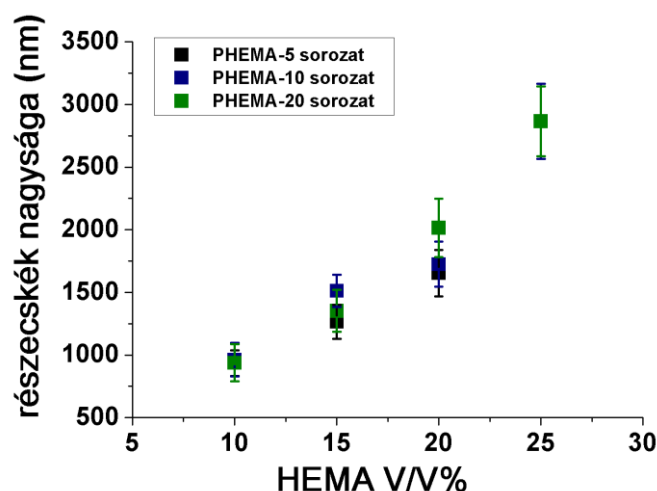
**27. ábra** A poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) mintákról készült SEM felvételek különböző nagyításban (vizsgált minták: PHEMA-10-10/15/20/25): 10000x, 1µm skálán (a), 5000x 10µm skálán (b), 1000x 10µm skálán (c), illetve a ref-PHEMA-5-25/10-25/20-25 mintákról készült felvételek 1000x nagyításban.

A SEM felvételek alapján, megfigyelhető a sorozatokon belül, hogy a pórusos hidrogél mintákban a gömb alakba rendeződött polimer szemcsék mérete növekszik a HEMA V/V% növelésével. Az 10000x nagyítású SEM képeket felhasználva az egymással összeköttetésben lévő polimer szemcsék átmérőjéből meghatároztam az átlagos szemcse méret eloszlást. A szemcsék különböző átmérőit mérettartományonként csoportosítottam és hisztogramon ábrázoltam. Az 28. ábrán láthatóak a PHEMA-10-Y sorozat eredményei (a másik két sorozat eredményei a függelékben láthatóak). A hisztogramra lognorm eloszlási görbét illesztettem, hogy meghatározzam az adott minta egyik szerkezeti jellemzőjét, azaz a szemcseméretet.



**28. ábra** A pórusos poli(2-hidroxietil-metakrilát) (PHEMA) minták SEM képei (10000x nagyításban, skála: 1µm): PHEMA-10-10 pórusos hidrogél SEM képe (a) és a hozzá tartozó hisztogram (a.1), PHEMA-10-15 pórusos hidrogél minta SEM képe (b) és a hozzá tartozó hisztogram (b.1), PHEMA-10-20 pórusos hidrogél minta SEM képe (c) és a hozzá tartozó hisztogram (c.1), PHEMA-10-25 pórusos hidrogél minta SEM képe (d) és a hozzá tartozó hisztogram (d.1).

A mintasorozatban belül az egymással összeköttetésben lévő szemcsék méretváltozása a további két sorozatban szintén (PHEMA-5-Y, PHEMA-20-Y) megfigyelhető. A szemcsék átlagos átmérőjét ábrázolva a polimer szemcsék adott tartományban való elhelyezkedésének százalékos összetételét tekintve, láthatjuk, hogy az adatok egy görbével közelíthetők.

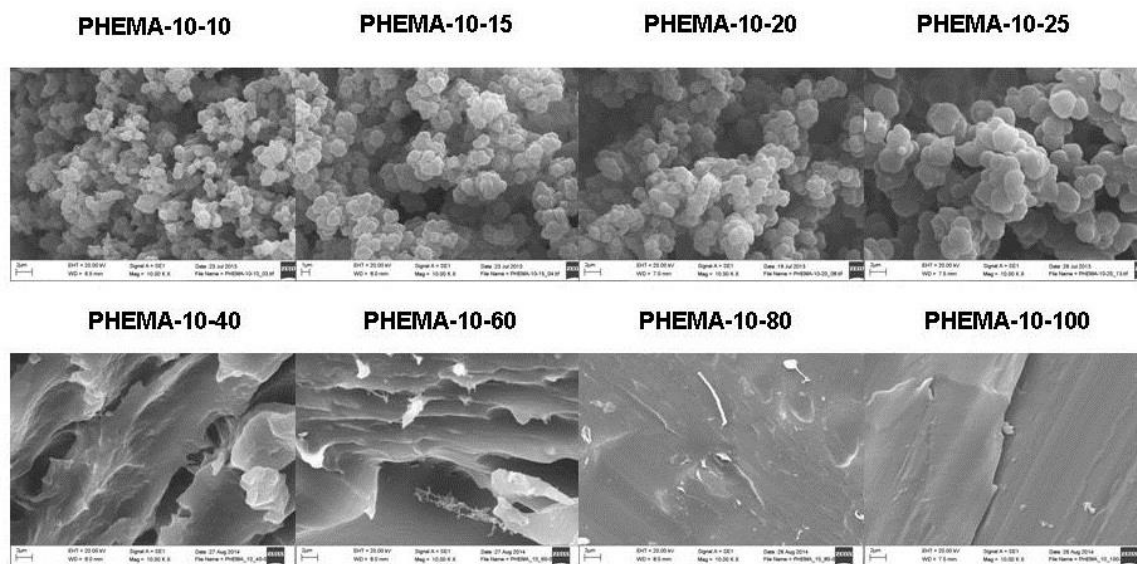


**29. ábra** A pórusos poli(2-hidroxietyl-metakrilát) (PHEMA) minta sorozatok (PHEMA-5-Y, PHEMA-10-Y, és PHEMA-20-Y) átlagos részecskemérete a HEMA:víz arány függvényében.

A kapott eredményekből megállapíthatjuk, hogy PHEMA pórusos hidrogélekben a fázisméret nagyságát, döntően csak a HEMA és víz aránya befolyásolja. Az egyéb paraméterek (térhálósítószer mennyisége) nem okoznak szignifikáns eltérést az átlagos falvastagság növekedésében az egyes sorozatokban.

Amennyiben a PHEMA pórusos hidrogélekben növeljük a HEMA V/V%-át, úgy egy bizonyos nem élesen kijelölhető határ körül a kapcsolódó polimer gömbök összeolvadása figyelhető meg. A PHEMA-X-40 minták esetében már csak éppen hogy megfigyelhetők a polimer gömbök és a pórusok maradványai. Tovább növelve a HEMA V/V%-ot a mintákban, a SEM felvételek már egyértelműen látható, hogy a pórusos jelleg teljesen megszűnik, helyette csak sima felületet láthatunk. A SEM felvételek esetében, illetve a polimer-oldószer frakció értékeiből megállapítható, hogy a PHEMA pórusos hidrogélek hatékonysága a monomer arányának növelésével folyamatosan csökkenni látszik, hiszen a kapcsolódó polimer gömbök eltűnésével a hidrogél hatóanyag megkötésére alkalmas felülete lecsökken. A pórusos jelleg megszűnése a PHEMA-X-25 és PHEMA-X-40 összetétel tartományba esik, mely egy folyamatos jelenség, ami nem rendelkezik élesen elkülöníthető határral. A minták szerkezetének változása a 30. ábrán figyelhető meg. A különböző minták esetében 25 V/V% HEMA tartalomig egyértelműen egymással összeköttetésben lévő polimer gömbök alkotják a hidrogél szerkezetét, a HEMA térfogatszázalékot 40-re növelve, a gömbök összeolvadása

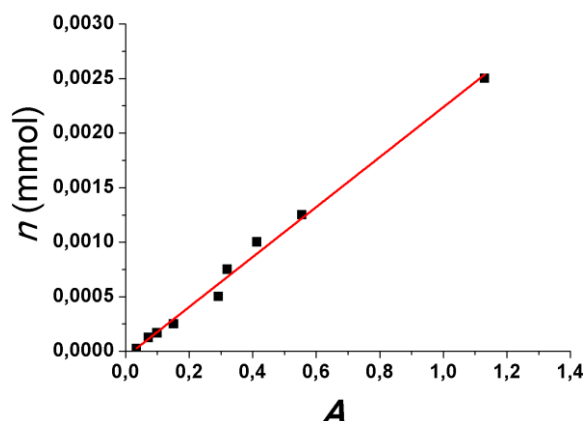
figyelhető meg, de még látható a pórusos szerkezet a mintákban. A 60 V/V% HEMA-ot tartalmazó minta SEM felvételein, a minta felülete kezd egyre homogénebbé válni, a pórusos szerkezet egyre kevésbé érvényesül, megjelennek a mintában már a teljesen sima, tömör felületi részletek is. A 80 illetve 100 V/V%-ban HEMA-t tartalmazó minták esetében a minták szerkezete tömörre válik, a pórusosság teljesen megszűnik, melynek következtében a SEM felvételeken teljesen homogén felületet figyelhetünk meg.



**30. ábra** A pórusos poli(2-hidroxiethyl-metakrilát) (PHEMA) minták (PHEMA-10-Y sorozat) szerkezetének változása a monomer arányának növelésével 10000x nagyításban, 1  $\mu$ m skálán.

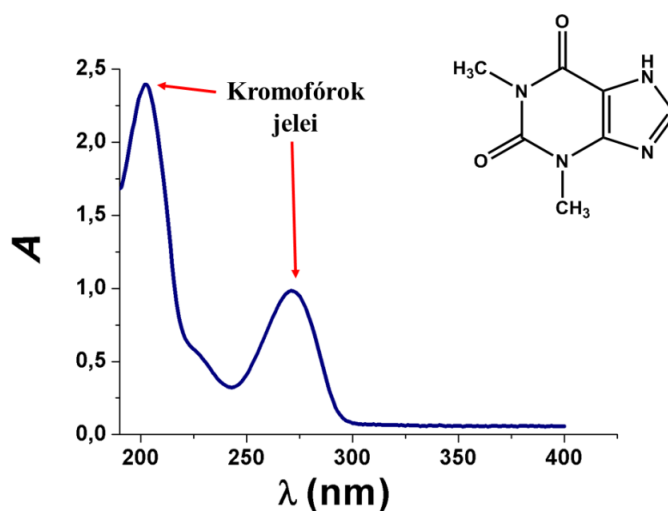
#### 4.5 Pórusos PHEMA polimerek hatóanyag leadása

A PHEMA térhálók hatóanyag leadását UV-látható spektroszkópiával határoztam meg. A telített teofilin oldattal kezelt PHEMA mintákat 5 ml ioncserélt vízbe helyeztem, majd bizonyos időközönként egy újabb 5 ml ioncserélt vizet tartalmazó mintatartóba helyeztem át, közben a mintákat rázattam. A műveletet többször megismételtem, majd az így keletkező híg teofilin oldatok abszorbanciáját UV-látható spektroszkóppal határoztam meg. A teofilin molekula kromofór csoporttal rendelkezik, így könnyedén mérhető UV-spektruma. Adott szerves molekulában a kromofór csoportok legtöbbször a kettős/konjugált kettős kötéssel rendelkező csoportok, illetve az aromás gyűrűk. Ezen csoportok térbeli elhelyezkedése fény hatására megváltozik, így a rajtuk áthaladó detektált fénnel mérhető ez a változás. A teofilin a spektrumban két csúcst ad. Ebben az esetben azzal a csúccsal számoltam, mely 272 nm hullámhosszon ad jelet.



**31. ábra** Kalibráló teofillin oldatok abszorbanca értékei az anyagmennyiség függvényében, illetve a kapott pontokra illesztett kalibráló egyenes.

Ahhoz, hogy a PHEMA hidrogélek hatóanyag leadása meghatározható legyen UV-Vis spektroszkópiával, először ismert koncentrációval rendelkező kalibráló teofillin oldatokat készítettem, majd megmértem ezek abszorbanca értékeit. Az adatokat az anyagmennyiség és abszorbanca függvényében ábrázoltam (31. ábra) és az így kapott kalibráló egyenest felhasználva határoztam meg a pórusos polimer térhálók teofillin hatóanyag molekula leadását

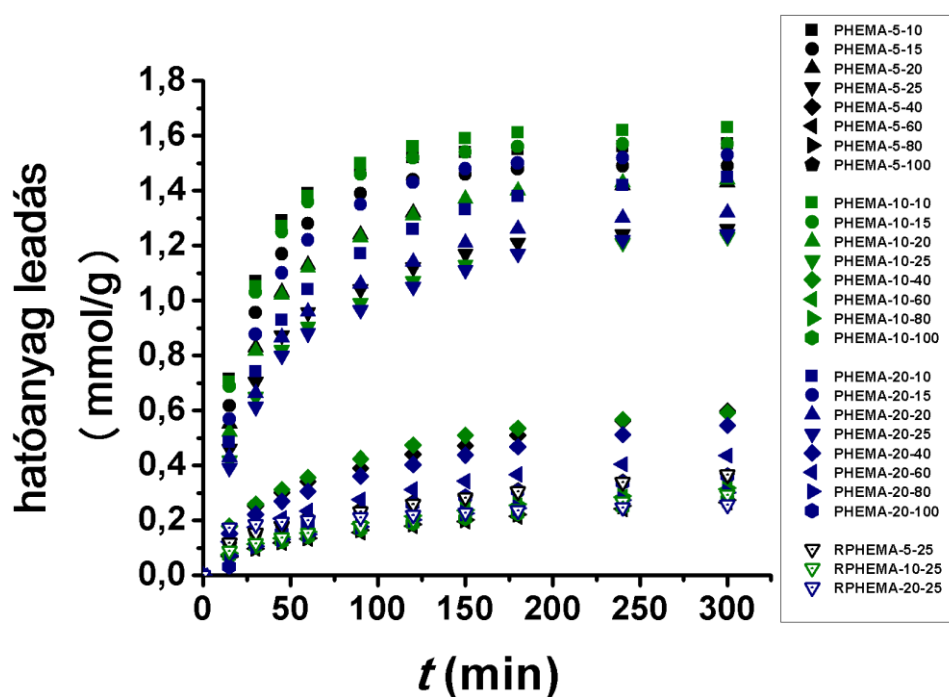


**32. ábra** Teofillin hatóanyag molekula UV-látható spektruma.

A 32. ábrán a teofillin UV-látható spektruma látható. Ahogy ez az ábra mutatja, a teofillin 272 nm-nél elnyelési maximummal rendelkezik. A méréseket ezért 190-400 nm hullámhossz tartományban végeztem.

A pórusos térhálók hatóanyag leadását 300 percen keresztül vizsgáltam. A 33. ábrán látható, hogy a PHEMA pórusos hidrogélek hatóanyag leadása az idő függvényében egyenletesen változik, majd a kezdeti felfutó szakasz után csökken. Az egyes sorozatokon

belül, az azonos HEMA mennyiséget tartalmazó minták hatóanyag leadása szinte azonos mértékű. Igazolást nyertek azok a következtetések, hogy a pórusos hidrogélek hatóanyag leadó képességét jelentősen befolyásolja a hidrogélben kialakult pórusos szerkezet. A létrejövő szerkezet finomhangolásával, azaz a HEMA és víz arányának megváltoztatásával kedvező, testre szabható hatóanyag-leadó rendszereket állíthatunk elő. Jól megfigyelhető a 33. ábrán a minták pórusos jellegének megszűnése (PHEMA-X-40 összetételtől), ezzel együtt a hatóanyag felvételének és leadásának mértéke is drasztikusan csökken. Itt utalnék vissza a szerkezetváltozást igazoló vizsgálatokra melyek a 27-29. ábrákon láthatóak. Összehasonlítva a nem pórusos PHEMA hidrogélekkel a pórusos térhálók hatóanyag-leadását, megfigyelhető, hogy a referencia, azaz a nem pórusos hidrogélek hatóanyag felvevő és leadó képessége egy nagyságrenddel elmarad azoktól pórusos hidrogélektől, melyek legfeljebb 25 V/V% HEMA-t tartalmaznak. Azokkal a mintákkal összevethető a pórusmentes hidrogélek hatóanyag leadása, melyek szintén fáziskizárásos polimerizációs eljárással készültek, viszont a nagy HEMA tartalom miatt a pórusos szerkezet kevésbé vagy egyáltalán nem érvényesül. Közelítve a tömb szerkezethez, melyben a HEMA mennyisége 100%, a hatóanyag leadás mértéke egyre csökken.



**33. ábra** A pórusos poli(2-hidroxietil-metakrilát) (PHEMA) hidrogélek hatóanyag leadása az idő függvényében összehasonlítva a nem pórusos hidrogélek hatóanyag leadásával (száraz minták tömegével normálva).

Megállapítható, hogy a pórusos hidrogélek sokkal jobb hatóanyag leadó rendszerek, mint a nem pórusos társaik (32. ábra). Ennek jelentősége nagy, ugyanis a pórusos hidrogélek által a

különböző hatóanyagok időbeni eloszlása az egyes minták diffúziós tulajdonságainak köszönhetően sokkal egyenletesebbé tehető. Ahogy a HEMA bemérési mennyiséget növeljük, a hidrogélben kialakuló pórusos szerkezet rovására megy, ezáltal csökken a szabad térfogat, melynek következtében a hatóanyag felvevő és leadó képesség folyamatosan csökken. A vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy a pórusos hidrogélek hatóanyag leadása főként attól függ, hogy a hidrogél szerkezetében milyen mértékű a pórusosság. Itt visszautalnék a SEM felvételekre, melyeken jól megfigyelhető a pórusos szerkezet és annak megszűnése a HEMA tartalom növelésével (30. ábra). Olyan összefüggéseket írhatók fel ezáltal, melyeknek köszönhetően a szerkezet és a különböző összetételű minták viselkedése könnyedén befolyásolható a bemérési paraméterek megváltoztatásával.

## 5. *Összefoglalás*

---

A TDK munkám során sikerrel állítottam elő nem pórusos és pórusos térhálókat is különböző összetételekben.

A pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvételek elemzése során megállapítottam, hogy a PHEMA hidrogélek szerkezete folyamatosan változik a HEMA:víz bemérési arányának növelésével. Alacsony HEMA: víz arány esetén a szerkezet nagymértékben pórusos, a térhálót pedig egymáshoz kapcsolódó polimer szemcsék alkotják, melyek mérete a PHEMA-X-25 mintáig folyamatosan növekszik, majd egy átmeneti tartomány során ezek összeolvadnak, magas monomer arány esetén pedig teljesen eltűnnek. Ezzel párhuzamosan a minták pórusossága is megszűnik. Ez a változás rendkívül fontos a hidrogél minták esetében, hiszen alkalmazhatóságuk és hatékonyságuk kulcseleme a pórusosság és a polimer szemcsék által létrehozott nagy felület.

A különböző összetételű hidrogélek duzzadási vizsgálata során megállapítottam, hogy a duzzadás mértéke szintén csak egyetlen paramétértől függ, attól hogy milyen a HEMA és víz aránya. A minták szemcseméretének megfelelően azok a legjobban duzzadni képes gélek, melyek kisebb átmérőjű szemcsékből épülnek fel. A diffúzió minőségét két oldalról is közelítettem, melynek során a Fick-féle elsőrendű közelítést, illetve a Robinson-Schott másodrendű közelítését alkalmaztam. Ebből szintén kiderült, hogy a diffúzió típusát nagymértékben csak a HEMA bemérési térfogataránya befolyásolja. A duzzadási tulajdonságok nagyon jól alakíthatóak e paraméter megváltoztatásával.

A hatóanyag leadás vizsgálata során azt következtetést vontam le, hogy a hidrogélek pórusos szerkezetét és tulajdonságait nagymértékben csak a HEMA és víz aránya befolyásolja. Alacsony HEMA tartalom esetében magas fokú pórusosság és apró polimer gömbök alakulnak ki, míg nagy monomer tartalom esetén tömb szerkezet érhető el. Azok a minták, melyekben a HEMA térfogataránya alacsony jóval alkalmasabbak hatóanyag leadó mátrixnak, mint tömörebb szerkezetű társaik. Így egyetlen paraméter megváltoztatásával számunkra kedvező tulajdonságokkal rendelkező hatóanyag hordozó mátrixok állíthatóak elő. Ez az eredmény megkönnyíti a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező PHEMA alapú hidrogélek előállítását. Az eredményeket figyelembe véve, új út nyitható a gyógyászatban, ugyanis az egyenletes adagolásnak köszönhetően a hatóanyagok hatása elnyújtható, optimalizálható.

## 6. Irodalomjegyzék

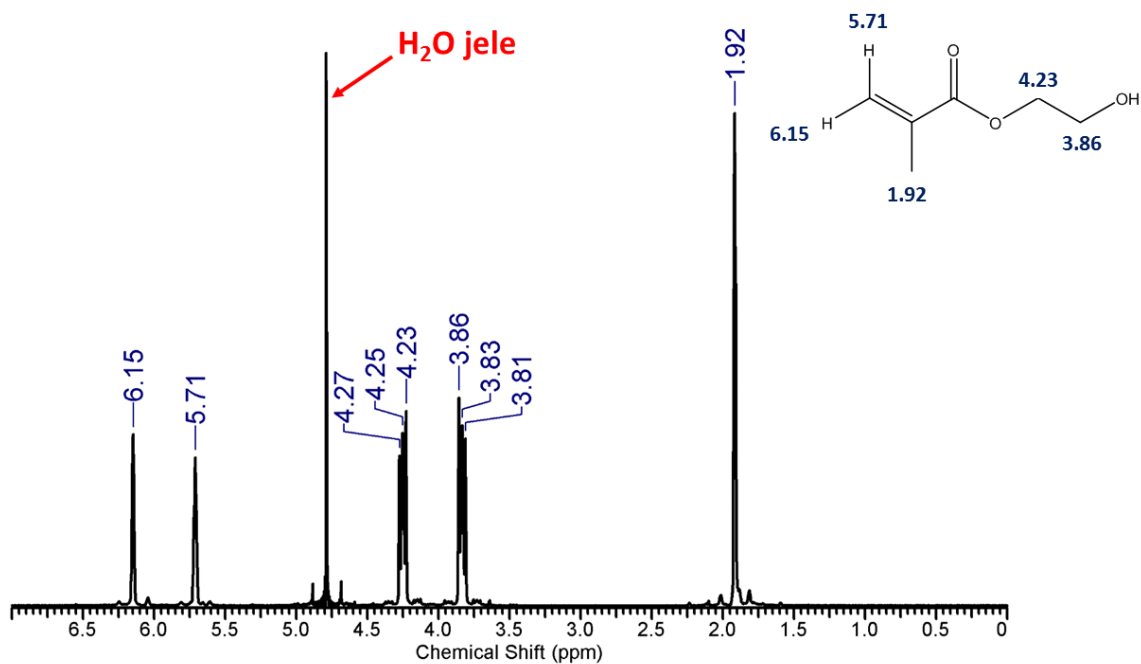
---

- [1] Zohuriaan-Mehr, M. J.; Kabiri, K. *Iranian Polym J*, 17, 451-477 (2008)
- [2] Krischner, C. M.; Anseth K.S., *Acta Mater*, 61, 931-944 (2013)
- [3] Bucholz, F. L.; Graham, A. T. *Mod. Superabsorbent Polym. Technol*, Wiley-VHC, New York, Ch 1-7 (1998)
- [4] Dayal, U.; Mehta, S. K.; Choudhari, M. S.; Jain, R. J. *Macromol Sci-Rev Macromol Chem Phys*, C39, 507-525 (1999)
- [5] Bucholz, F. L.; Peppas, N. A. *Superabsorbent Polym. Sci. Technol*, ACS Symposium Series, 573, Ch 2, 7, 8, 9 (1994)
- [6] Paterson, S. M.; Shadforth, A. M. A.; Brown, D. H.; Madden, P. W.; Chirila, T. V.; Baker, M. V. *Mater. Sci. and Eng*, C 32, 2536-2544 (2012)
- [7] Chung, H. J.; Park, T. G. *Adv. Drug Del. Rev*, 59, 249-262 (2007)
- [8] Horák, D.; Hlídková, H.; Hradil, J.; Lapčíková M.; Šlouf, M. *Polym*, 49, 2046-2054 (2008)
- [9] Potorac, S.; Popa, M.; Maier, V.; Lisa, G.; Verestiuc, L.; *Mater. Sci. Eng*, C 32, 236-243 (2012)
- [10] Lieneman P. L.; Lutolf, M. P.; Ehrbar, M. *Adv Drug Del. Rev*, 64, 1078-1089 (2012)
- [11] Tessmar, J. K.; Göpferich, A. M. *Adv. Drug Del. Rev.*, 59, 274-291 (2007)
- [12] Zhang, L.; Rakotondradany, F.; Myles, A. J.; Fenniri, H.; Webster, T.J.; *Biomater*, 30, 1309-1320 (2009)
- [13] Studenovská, H.; Šlouf, M.; Rypáček, F. J. *Mater. Sci: Mater Med*, 19, 615-621 (2008)
- [14] Ye, Z.; Zhou, Y.; Cai, H.; Tan, W. *Adv Drug Del. Rev.*, 63, 688-697 (2011)
- [15] Pagni, G.; Kaigler, D.; Rasperini, G.; Avila-Ortiz, G.; Bartal R.; Giannobile, W. V. *Adv. Drug Del. Rev*, 2012, 64, 1310-1319 (2012)
- [16] Whang, C.; Varshney, R. R.; Wang, D. *Adv. Drug Del. Rev*, 62, 699-710 (2010)
- [17] King, W. J.; Krebsbach, P. H.; *Adv. Drug Del. Rev*, 64, 1239-1256 (2012)
- [18] Su, J.; Iomdina E.; Tarutta, E.; Ward B.; Song, J.; Wildsoet, C. F. *Exp. Eye Res*, 88, 445-457 (2009)
- [19] Huang, J.; Ten, E.; Liu, G.; Finzen, M.; Yu, W.; Janice, J. S.; Saiz, E.; Tomsia A. P. *Polym*, 54, 1197-1207 (2013)
- [20] Huang, J.; Zhao, D.; Dangaria S. J.; Luan, X.; Diekwish, T. G. H.; Jiang, G.; Saiz, E.; Liu, G.; Tomsia, A. P. *Polym*, 54, 909-919 (2013)
- [21] Chirila, T. V.; Constable, I. J.; Crawford, G. J.; Vijayasekaran, S.; Thompson, D. E.; Chen, Y.; Fletcher, W. A. *Biomater*, 14, 26-38 (1993)
- [22] Kumar, A.; Tyagi, P.; Singh, H.; Kumar, Y.; Lahiri, S. S. *J. Appl. Polym. Sci* (2012)
- [23] Rao, J. K.; Ramesh, D. V.; Rao, K. P. *Biomater*, 15, 383-389 (1994)
- [24] Blanco, M. D.; García, O.; Trigo, R. M.; Teijón, J. M.; Katime, I. *Biomater*, 1996, 17, 1061-1067 (1996)
- [25] Perçin, I.; Sağlar, E.; Yavuz ,H.; Aksöz, E.; Denzili, A. *Int. J. Biol. Macromol*, 48, 577-582 (2011)
- [26] Xu, F. J.; Yang, W. T. *Prog. Polym. Sci*, 36, 1099-1131 (2011)
- [27] Moriyama, K.; Yui N.; *J. Controlled Release*, 42, 237-248 (1996)
- [28] Fernandes, R.; Gracias, D. H. *Adv. Drug Del. Rev*, 2012, 64, 1579-1589 (2012)
- [29] Bayramoglu, G.; Oktem, H. A.; M. Y. Arica, *Biochem. Eng. J*, 34, 147-155 (2007)
- [30] Wu, L.; Brazel, C. S. *Int. J. Pharm*, 349, 1-10 (2008)
- [31] Choi, S. M.; Singh, D.; Cho, Y. W.; Oh, T. H.; Han, S. S. *Colloid Polym. Sci*, 291, 1121-1133 (2013)
- [32] Yue, Z.; Moulton, S. E.; Cook, M.; O'Leary, S.; Wallace, G. G. *Adv. Drug Del.*, 2013, 65, 559-569 (2013)
- [33] Kostova, B.; Momekova, D.; Petrov, P.; Momekov, G.; Toncheva-Moncheva, N.; Tsvetanov, C. B.; Lambov, N. *Polym*, 52, 1217-1222 (2011)
- [34] Oh, J. K.; Lee, D. I.; Park, J. M.; *Prog. Polym. Sci*, 34, 1261-1282 (2009)
- [35] Hsiue, G.; Guu, J.; Cheng, C. *Biomater*, 2001, 22, 1763-1769 (2001)

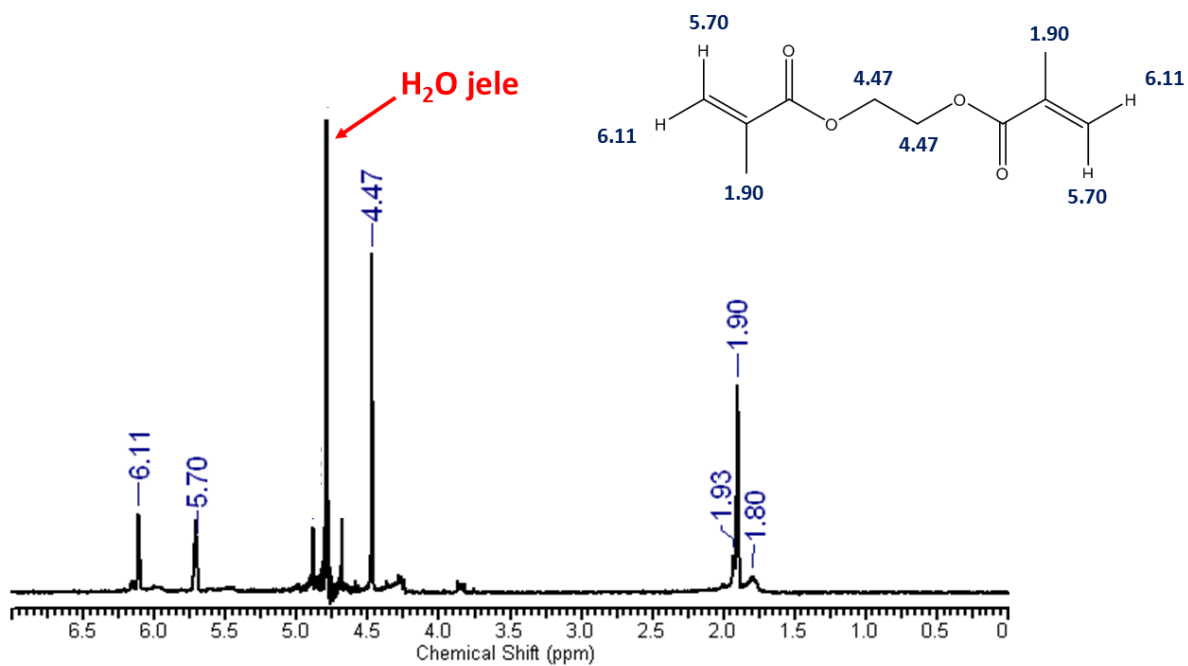
- [36] Cortázar, I. C.; Vidaurre, A.; Ferrer, G. G.; Pradas, M. M.; Pibelles, J. L. G.; Dueñas, J. M. M. J. Non-Cryst. Solids, 287, 130-134 (2001)
- [37] Trigo, R. M.; Blanco, M. D.; Teijón, J. M.; R. Sastre, Biomater, 15, 1181-1186 (1994)
- [38] Iván, B. Magyar Kémiai Folyóirat - Előadások, 157-160 (2006)
- [39] Simon, T. Experience Curves in the World Polymer Industry, Master Thesis 45 ETCS (2012)
- [40] Náray-Szabó, G.; *Kémia*, Akadémiai kiadó, 105-109; 503-513 (2006)
- [41] Mezey, P. *Poli (N,N-dimetil-akrilamid)-l-poliizobutilén amfifil kotérhálók előállítása, szerkezeti jellemzése és nanohibridjeik* Doktori értekezés (2009)
- [42] Odian, G. *Principles of Polymerization*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1991)
- [43] Kasza, Gy. *Jól definiált monofunkciós hiperelágazásos poliglicidol előállítása*, Szakdolgozat (2009)
- [44] Kali G. Á. *Metakrilsav alapú amfifil polimer kotérhálók és gélek előállítása, szerkezeti analízise és duzzadási tulajdonságai*, Doktori értekezés (2010)
- [45] Zhu, Li-Jing; Zhu, Li-Ping; Jiang, Jin-Hong; Yi, Z.; Zhao, Yi-Fan; Zhu, Bao-Ku; Xu, You-Yi, J. Membr. Sci., 451, 157-168 (2014)
- [46] Pozuelo, J.; Compañ, V.; González-Méijome, J.M.; González, M.; Mollá, S., J. Membr. Sci., 452, 62-72 (2014)
- [47] Poinern, G.E.J.; Le, X.; Loomes, C.; Fawcett, D., Mater. Lett., 131, 182-185 (2014)
- [48] Higa, O. Z.; Faria, H. A. M.; deQueiroz, A. A. A., Radiat. Phys. Chem., 98, 118-123 (2014)
- [49] Huang, J.; Zhao, D.; Dangaria, S. J.; Luan, X.; Diekwisch, T. G.H.; Jiang, G.; Saiz, E.; Liu, G.; Tomsia, A. P., Polym, 54, 909-919 (2013)
- [50] Radhakrishnan, J.; Krishnan, U. M.; Sethuraman, S., Biotechnol. Adv., 32, 449-461 (2014)
- [51] Kumar, D.; Gerges, I.; Tamplenizza, M.; Lenardi, C.; Forsyth, N. R.; Liu, Y., Acta Biomater., 10, 3463-3474 (2014)
- [52] Zhang, L.; Z. Gen-Jian; Guo, Ya-Tong; Zhou, L.; Du, J.; He, H., Asia-Pac. J. Trop. Med., 136-140 (2014)
- [53] Teti, G.; Salvatore, V.; Mazzotti, M. C.; Orlandini, B.; Focaroli, S.; Durante, S.; Paternostro, F., Ital. J. Anat. Embryol. Vol. 119, 130-140 (2014)
- [54] Prádný, M.; Dušková-Smrčková, M.; Dušek, K.; Janoušková, O.; Sadakbayeva, Z.; Šlouf, M.; Michálek, J., J. Polym. Res., 21, 579-591 (2014)
- [55] Hunt, J. A.; Chen, R.; van Veen, T.; Bryan, N., J. Mater. Chem. 2 B, 5319-5338 (2014)
- [56] Vidu, R.; Rahman, M.; Mahmoudi, M.; Enachescu, M.; Poteca, T. D.; Opris, I., Front. Syst. Neurosci., 8, 91 (2014)
- [57] Jakubowicz, P. M., *Hydrogels for DNA isolation from blood*, Doktori értekezés (2013)
- [58] Singh, A.; Peppas, N. A., Adv. Mater., 26, 6530-6541 (2014)
- [59] Long, T. J.; Sprenger, C. C.; Plymate, S. R.; Ratner, B. D., Biomater., 35, 8164-8174 (2014)
- [60] Dragan, E. S., Chem. Eng. J., 243, 572-590 (2014)
- [61] Sirajuddin, N. A.; Jamil, M.S. M.; Lazim, M. A., e-Polym, 14, 289-294 (2012)
- [62] Sirajuddin, N. A.; Jamil, M.S. M.; Lazim, M. A., e-Polym, AIP Conference Proceedings, 1614, 469 (2014)
- [63] Das, D.; Pal S., Int. J. Biol. Macromol., 72, 171-178 (2015)
- [64] Babic, M. M.; Antic, K. M.; Vukovic, J. J. S.; Bozic, B. Đ.; Davidovic, S. Z.; Filipovic, J. M.; Tomic, S. L., J. Mater. Sci., 50, 906-922 (2015)
- [65] Lu, Xue-Fei; Shi, Yun-feng; Lv, Hong-Ling; Fu, Ye-Yun; Ma, D.; Xue, W., J Mater Sci: Mater Med., 25, 1461-1469 (2014)
- [66] Kizmaz, B.; Orakdogan, N., Soft Mater., 12, 237-246 (2014)
- [67] Hoffman, A. S., Adv. Drug Del. Rev, 64, 18-23 (2012)
- [68] Fodor, Cs. *Poli(N-vinil-imidazol)-l-politetrahydrofuran amfifil polimer kotérhálók és gélek*, Doktori értekezés (2012)
- [69] Samcheko, Y.; Ulberg, Z.; Korotych, O. Adv. in Colloid Interface Sci, 168, 247-262 (2011)
- [70] Gulrez, S. K. H.; Al-Assaf, S.; Phillips, G. Hydrogels: Method of Preparation, Characterisation and Applications, (2011)
- [71] Lee, S. C.; Kwon, I.K.; Park, K. Adv. Drug Del. Rev, 65, 17-20 (2013)
- [72] Peppas, N. A.; Khare, A. R. Adv Drug Del. Rev, 11, 1-35 (1993)

- [73] Casmiro, M. H.; Corvo, M. C.; Ramos, A. M.; Cabrita, E. J.; Ramos, A. M.; Ferreira, L. M. *Mater Chem. Phys*, 138, 11-16 (2013)
- [74] Maolin, Z.; Min, Y.; Jian, S.; Jinshan, W.; Hongfei, H. *Radiat. Phys. Chem*, 52, 313-317 (1998)
- [75] Casmiro, M. H.; Gil, M. H.; Leal, J. P. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res*, B256, 406-409 (2007)
- [76] Flory, P. J.; Rehner, J. J. *Chem. Phys*, 11, 521 (1943)
- [77] Slaughter, B.V.; Khurshid, S. S.; Fisher, O. Z. *Adv. Mater*, 21, 3307-3329 (2009)
- [78] Özgür, E.; Bereli, N.; Türkmen, D. I.; Ünal, S.; Denizil, A. *Mater Sci. and Eng*, C31, 915-920 (2011)
- [79] Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 50, 27-46 (2000)
- [80] Lou, X.; Munro, S.; Wang, S. *Biomater*, 25, 5071-5080 (2004)
- [81] Lowman, A. M.; Peppas, N. A.; *Hydrogels, Encyclopedia of controlled drug delivery*, New York, 397-418 (1999)
- [82] Peppas; N. A.; Meril, E. W. J. *Appl. Polym. Sci*, 21, 1763 (1977)
- [83] Buenger, D.; Topuz, F.; Groll, J. *Prog. Polym. Sci*, 1678-1719 (2012)
- [84] Ganji, F.; Vasheghani-Farahani, S.; Vasheghani-Farahani, E. *Iranian Polym. J*, 19, 375-398 (2010)
- [85] Tritt-Goc, J.; Kowalczyk, J.; Pislewski, N. *Acta Phys. Pol A*, 108, 197-205 (2005)
- [86] Martínez-Ruvalcaba, A.; Sánchez-Díaz, J. C.; Becerra, F.; Cruz-Barba, L. E.; González-Álvarez, A. *Exp. Polym. Letters*, 3, 25-32 (2009)
- [87] Brazel, C. S.; Peppas, N. A. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 49, 47-58 (2000)
- [88] Lowman, A. M. *Smart Pharmaceuticals* (2008)
- [89] Omidian, H.; Park K. J. *Drug Del. Sci. Tech.*, 18, 83-93 (2008)
- [90] Ritger, P. L.; Peppas, N. A. *J. Controlled Release*, 5, 37-42 (1987)
- [91] Ritger, P. L.; Peppas, N. A., *J. Controlled Release*, 5, 23-36 (1987)
- [92] Zariczki, R.; Modrzejewska, Z.; Nawrotek, K. *Ecol. Chem. Eng S*, 17, 117-136 (2010)
- [93] Zafar, Z. I.; Malana, M.A.; Pervez, H.; Shad, M. A Momima, K. *Polym Korea*, 32, 219-229 (2008)
- [94] Chien-Chi, L.; Metters, A. T. *Adv. Drug Del. Rev*, 58, 1379-1408 (2006)
- [95] Siepmann, J.; Siepmann, F. *Int. J. Pharm*, 364, 328-343 (2008)
- [96] Okay, O. *Prog. Polym. Sci*, 25, 711-779 (2000)
- [97] Baker, M. V.; Brown, D. H.; Casadio, Y. S.; Chirila, T. V. *Polym*, 50, 5918-5927 (2009)
- [98] Durmaz, S.; Okay, O. *Polym*, 41, 5729-5735 (2000)
- [99] Kwok, A. Y.; Qiao, G. G.; Solomon, D. H. *Polym*, 45, 4017-4027 (2004)
- [100] Kulygin, O.; Silverstein, M. S. *Soft Matter*, 3, 1525-1529, (2007)
- [101] Luo, Y.; Wei, Q.; Xu, F.; Chen, Y.; Fan, L.; Zhang, C. *Mat. Chem. Phys.*, 329-336 (2009)
- [102] Karadag, E.; Üzümlü, Ö. B.; Saraydin, D.; Güven, O. *Eur. Polym. J.*, 38, 2133-2141 (2002)
- [103] Robinson, I. D. *Photogr. Sci. Eng.*, 8, 220-224, (1964)
- [104] Schott, H. *Macromol. Sci. Phys.*, B 31, 1-9 (1992)
- [105] Diez-Pena, E.; Quijada-Garrido, I.; Barrales-Rienda, J. M. *Macromol*, 35, 8882-8888 (2002)
- [106] Pozsgai, I. *A pásztázó elektronmikroszkópia és elektronsugaras mikroanalízis alapjai*, ELTE Eötvös Kiadó, Budapest (1995)
- [107] Goldstein, J.; Newbury, D.E.; Joy, D.C.; Lyman, C.E.; Echlin, P.; Lifshin, E.; Sawyer, L.; Michael, J.R. *Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis* (2003)
- [108] Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Stanley, R. Crouch. *Fundamentals of Analytical Chemistry* 8th Ed. (2003)
- [109] Skoog, D.A.; West, D. M.; Holler, F. J. *Chemistry: An Introduction* (Saunders Golden Sunburst Series) 7th Ed. (1999)
- [110] [[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic\\_of\\_UV-\\_visible\\_spectrophotometer.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_of_UV-_visible_spectrophotometer.png)]

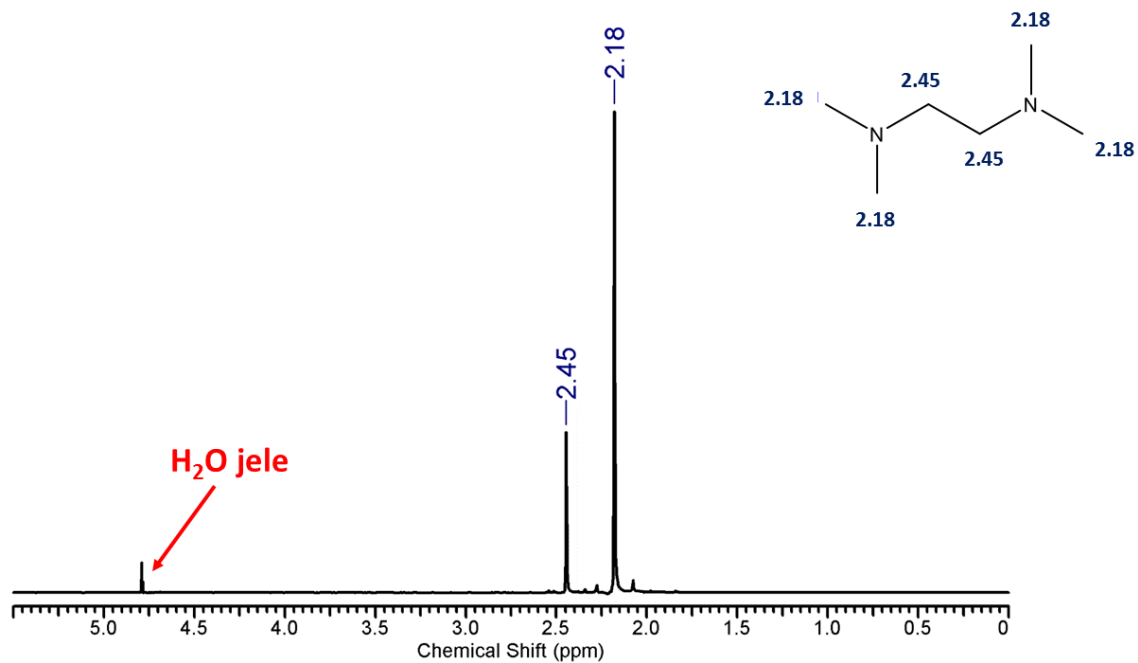
# Függelék



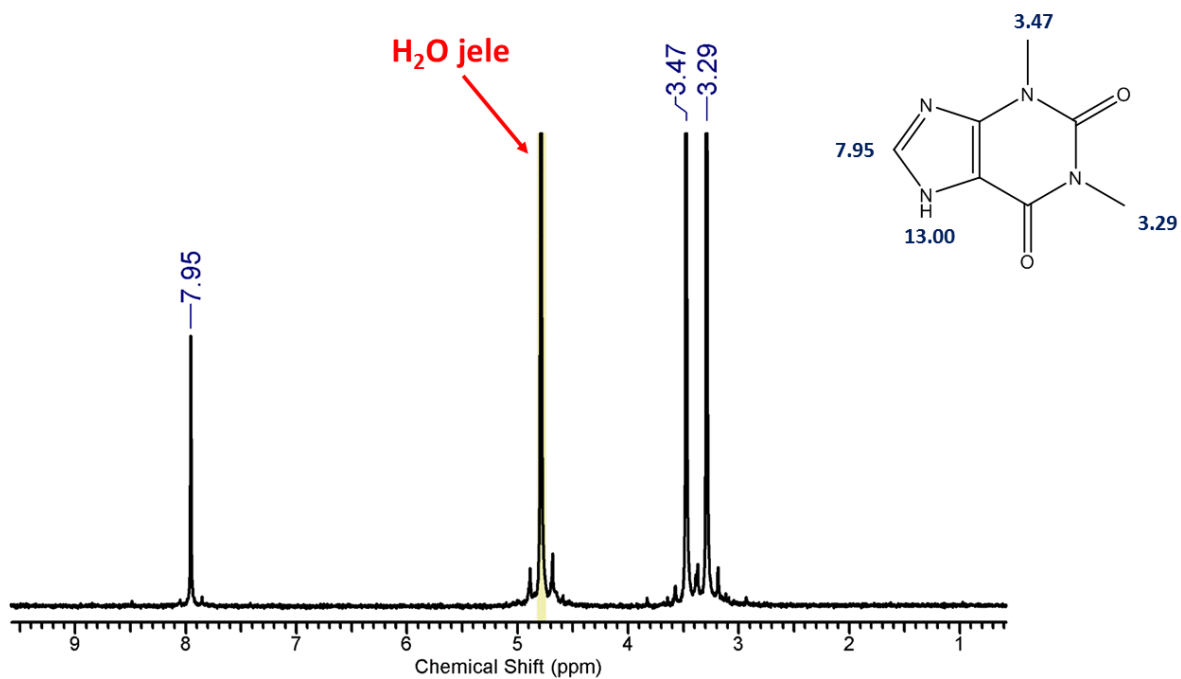
F1. ábra 2-hidroxietyl-metakrilát (HEMA) <sup>1</sup>H-NMR spektruma D<sub>2</sub>O oldószerben.



F2. ábra etilén-glikol-dimetakrilát (EGDMA) <sup>1</sup>H-NMR spektruma D<sub>2</sub>O oldószerben.



**F3. ábra** N,N,N,N-tetrametil-etilén-diamin (TMEDA)  $^1\text{H}$ -NMR spektruma  $\text{D}_2\text{O}$  oldószerben.



**F4. ábra** Teofillin  $^1\text{H}$ -NMR spektruma  $\text{D}_2\text{O}$  oldószerben.

**F1. Táblázat** A pórusos polimer gélek bemérései során használt HEMA, EGDMA, H<sub>2</sub>O, APS, TMEDA mennyiségek összesített táblázata.

| Minta azonosító              | V (HEMA) (ml) | V (H <sub>2</sub> O) (ml) real | V (EGDMA) (μl) | V (APS törzso.) (ml) | T (°C) | V (TMEDA) (μl) |
|------------------------------|---------------|--------------------------------|----------------|----------------------|--------|----------------|
| <b>PHEMA- 10 - 10</b>        | 0,466         | 4,499                          | 5              | 0,035                | 50,0   | 17             |
| <b>PHEMA- 10 - 15</b>        | 0,699         | 4,222                          | 7              | 0,079                | 50,0   | 39             |
| <b>PHEMA- 10 - 20</b>        | 0,932         | 3,928                          | 9              | 0,140                | 50,0   | 70             |
| <b>PHEMA- 10 - 25</b>        | 1,165         | 3,617                          | 12             | 0,218                | 50,0   | 109            |
| <b>PHEMA- 5 - 10</b>         | 0,466         | 4,499                          | 9              | 0,035                | 50,0   | 18             |
| <b>PHEMA- 5 - 15</b>         | 0,699         | 4,222                          | 14             | 0,079                | 50,0   | 40             |
| <b>PHEMA- 5 - 20</b>         | 0,932         | 3,927                          | 19             | 0,141                | 50,0   | 71             |
| <b>PHEMA- 5 - 25</b>         | 1,165         | 3,615                          | 24             | 0,220                | 50,0   | 110            |
| <b>PHEMA- 20 - 10</b>        | 0,466         | 4,499                          | 2              | 0,035                | 50,0   | 17             |
| <b>PHEMA- 20 - 15</b>        | 0,699         | 4,223                          | 4              | 0,078                | 50,0   | 39             |
| <b>PHEMA- 20 - 20</b>        | 0,932         | 3,929                          | 5              | 0,139                | 50,0   | 69             |
| <b>PHEMA- 20 - 25</b>        | 1,165         | 3,618                          | 6              | 0,217                | 50,0   | 108            |
| <b>iniciátor törzsoldat:</b> | <b>0,5000</b> |                                | g APS/         | <b>25</b>            | ml víz |                |

**F2. Táblázat** A pórusos polimer gélek bemérései során használt HEMA, EGDMA, H<sub>2</sub>O, APS, TMEDA mennyiségek összesített táblázata.

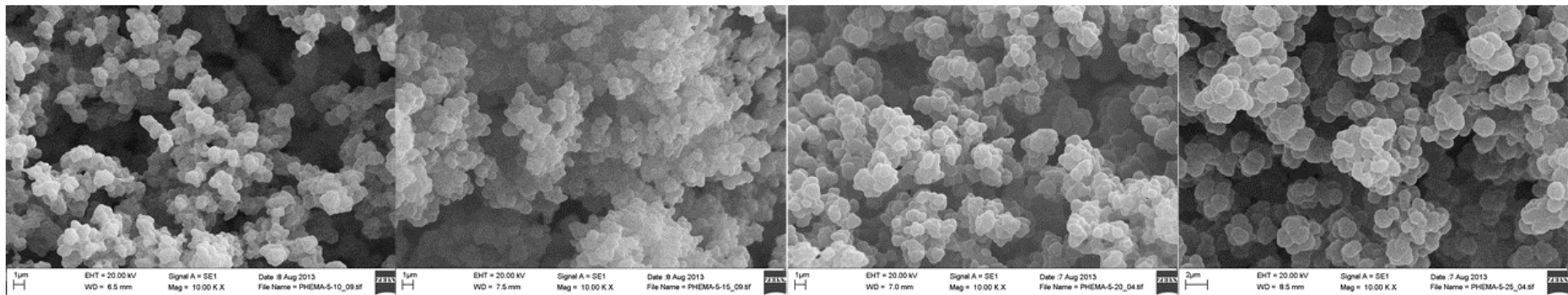
| Minta azonosító              | V (HEMA) (ml) | V (H <sub>2</sub> O) (ml) real | V (EGDMA) (μl) | V (APS törzso.) (ml) | T (°C) | V (TMEDA) (μl) |
|------------------------------|---------------|--------------------------------|----------------|----------------------|--------|----------------|
| <b>PHEMA- 10 - 40</b>        | 1,864         | 3,101                          | 19             | 0,035                | 50,0   | 17             |
| <b>PHEMA- 10 - 60</b>        | 2,796         | 2,126                          | 28             | 0,078                | 50,0   | 39             |
| <b>PHEMA- 10 - 80</b>        | 3,728         | 1,133                          | 38             | 0,139                | 50,0   | 69             |
| <b>PHEMA- 10 - 100</b>       | 4,660         | 0,124                          | 47             | 0,216                | 50,0   | 108            |
| <b>PHEMA- 5 - 40</b>         | 1,864         | 3,101                          | 38             | 0,035                | 50,0   | 18             |
| <b>PHEMA- 5 - 60</b>         | 2,796         | 2,125                          | 57             | 0,079                | 50,0   | 39             |
| <b>PHEMA- 5 - 80</b>         | 3,728         | 1,133                          | 75             | 0,140                | 50,0   | 70             |
| <b>PHEMA- 5 - 100</b>        | 4,660         | 0,123                          | 94             | 0,217                | 50,0   | 109            |
| <b>PHEMA- 20 - 40</b>        | 1,864         | 3,101                          | 9              | 0,035                | 50,0   | 17             |
| <b>PHEMA- 20 - 60</b>        | 2,796         | 2,126                          | 14             | 0,078                | 50,0   | 39             |
| <b>PHEMA- 20 - 80</b>        | 3,728         | 1,134                          | 19             | 0,138                | 50,0   | 69             |
| <b>PHEMA- 20 - 100</b>       | 4,660         | 0,124                          | 24             | 0,216                | 50,0   | 108            |
| <b>iniciátor törzsoldat:</b> | <b>8,0000</b> |                                | g APS/         | <b>50</b>            | ml víz |                |

**F3. Táblázat** A referencia hidrogélek bemérései során használt HEMA, EGDMA, H<sub>2</sub>O, APS, TMEDA mennyiségek összesített táblázata.

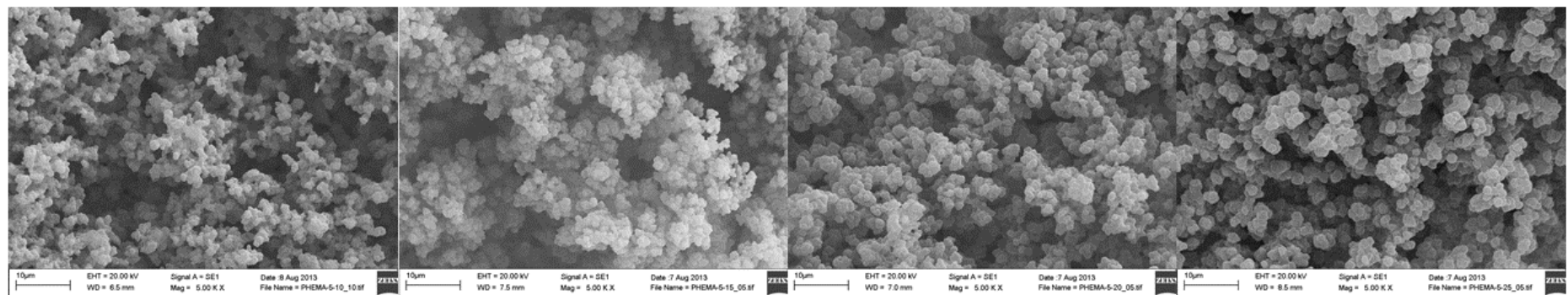
| Minta azonosító              | V<br>(HEMA)<br>(ml)              | V<br>(EtOH)<br>(ml) real | V<br>(EGDMA)<br>(μl) | V (AIBN<br>törzso.)<br>(ml) | T (°C) |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|--------|
| <b>RPHEMA- 10 - 25</b>       | 1,165                            | 4,535                    | 12                   | 0,326                       | 65,0   |
| <b>RPHEMA- 5 - 25</b>        | 1,165                            | 4,532                    | 24                   | 0,329                       | 65,0   |
| <b>RPHEMA- 20 - 25</b>       | 1,165                            | 4,537                    | 6                    | 0,324                       | 65,0   |
| <b>iniciátor törzsoldat:</b> | <b>0,2000 g AIBN/ 25 ml EtOH</b> |                          |                      |                             |        |

**F4. Táblázat** Pórusos hidrogélek duzzadási kinetikájából számolt értékek. R<sup>2</sup> az egyenes illeszkedésének pontossága, n a diffúziós kitevő, k diffúziós állandó, r<sub>0</sub> a diffúzió kezdeti sebessége, k<sub>s</sub> pedig a duzzadási sebességi állandó.

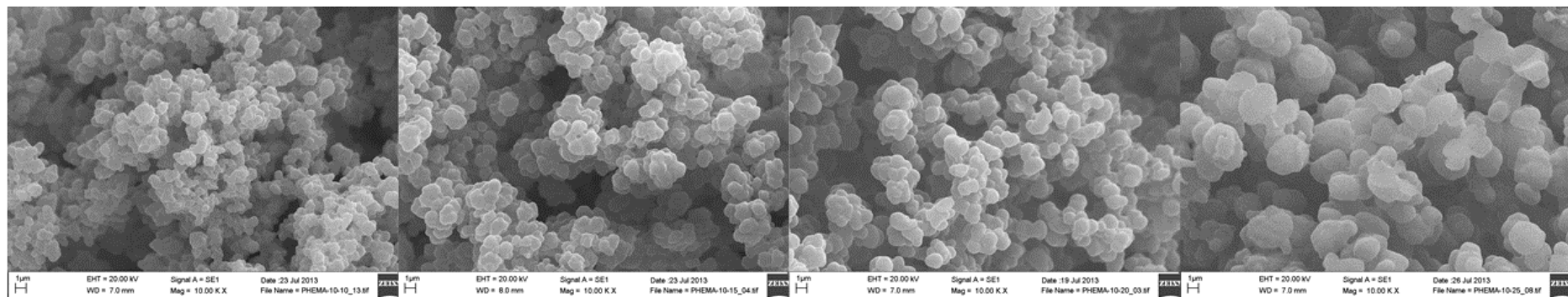
| Minta azonosító     | Fick-féle közelítés |        |         | Robinson-Schott közelítés |                 |                |                |
|---------------------|---------------------|--------|---------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                     | R <sup>2</sup>      | n      | ln(k)   | R <sup>2</sup>            | R <sub>eq</sub> | r <sub>0</sub> | k <sub>s</sub> |
| <b>PHEMA-5-10</b>   | 0,9522              | 0,3240 | -1,0755 | 0,9765                    | 4,8852          | 0,0266         | 0,0011         |
| <b>PHEMA-5-15</b>   | 0,9788              | 0,4791 | -1,1298 | 0,9767                    | 4,7642          | 0,0274         | 0,0012         |
| <b>PHEMA-5-20</b>   | 0,9819              | 0,7384 | -1,3184 | 0,9903                    | 3,4435          | 0,0152         | 0,0013         |
| <b>PHEMA-5-25</b>   | 0,9452              | 0,8901 | -1,1989 | 0,9967                    | 2,8011          | 0,0169         | 0,0022         |
| <b>PHEMA-5-40</b>   | 0,9413              | 0,5049 | -1,6286 | 0,9765                    | 4,8852          | 0,0266         | 0,0011         |
| <b>PHEMA-5-60</b>   | 0,9850              | 0,5165 | -1,0406 | 0,9767                    | 4,7642          | 0,0274         | 0,0012         |
| <b>PHEMA-5-80</b>   | 0,9566              | 0,5076 | -1,2011 | 0,9903                    | 3,4435          | 0,0152         | 0,0013         |
| <b>PHEMA-5-100</b>  | 0,9790              | 0,4519 | -0,9342 | 0,9967                    | 2,8011          | 0,0169         | 0,0022         |
| <b>PHEMA-10-10</b>  | 0,9776              | 0,4482 | -0,7716 | 0,9969                    | 3,8329          | 0,0305         | 0,0021         |
| <b>PHEMA-10-15</b>  | 0,9793              | 0,5499 | -0,8972 | 0,9949                    | 3,7864          | 0,0242         | 0,0017         |
| <b>PHEMA-10-20</b>  | 0,9709              | 0,7759 | -1,3254 | 0,9955                    | 3,3003          | 0,0183         | 0,0017         |
| <b>PHEMA-10-25</b>  | 0,9709              | 0,8477 | -1,6133 | 0,9955                    | 3,3738          | 0,0136         | 0,0012         |
| <b>PHEMA-10-40</b>  | 0,9223              | 0,4902 | -1,3620 | 0,9969                    | 3,8329          | 0,0305         | 0,0021         |
| <b>PHEMA-10-60</b>  | 0,9766              | 0,4341 | -0,9666 | 0,9949                    | 3,7864          | 0,0242         | 0,0017         |
| <b>PHEMA-10-80</b>  | 0,9856              | 0,4413 | -0,9642 | 0,9955                    | 3,3003          | 0,0183         | 0,0017         |
| <b>PHEMA-10-100</b> | 0,9856              | 0,3631 | -1,0999 | 0,9955                    | 3,3738          | 0,0136         | 0,0012         |
| <b>PHEMA-20-10</b>  | 0,9471              | 0,3973 | -0,8498 | 0,9909                    | 3,4868          | 0,0136         | 0,0011         |
| <b>PHEMA-20-15</b>  | 0,9814              | 0,5097 | -0,7307 | 0,9973                    | 3,4941          | 0,0451         | 0,0037         |
| <b>PHEMA-20-20</b>  | 0,9921              | 0,8004 | -1,3837 | 0,9993                    | 3,1475          | 0,0142         | 0,0014         |
| <b>PHEMA-20-25</b>  | 0,9923              | 0,8663 | -1,6127 | 0,9929                    | 2,1720          | 0,0176         | 0,0037         |
| <b>PHEMA-20-40</b>  | 0,9760              | 0,5191 | -1,6661 | 0,9909                    | 3,4868          | 0,0136         | 0,0011         |
| <b>PHEMA-20-60</b>  | 0,9544              | 0,5255 | -0,9696 | 0,9973                    | 3,4941          | 0,0451         | 0,0037         |
| <b>PHEMA-20-80</b>  | 0,9817              | 0,4500 | -1,0225 | 0,9993                    | 0,7186          | 0,0142         | 0,0274         |
| <b>PHEMA-20-100</b> | 0,9757              | 0,4193 | -0,8861 | 0,9929                    | 2,1720          | 0,0176         | 0,0037         |



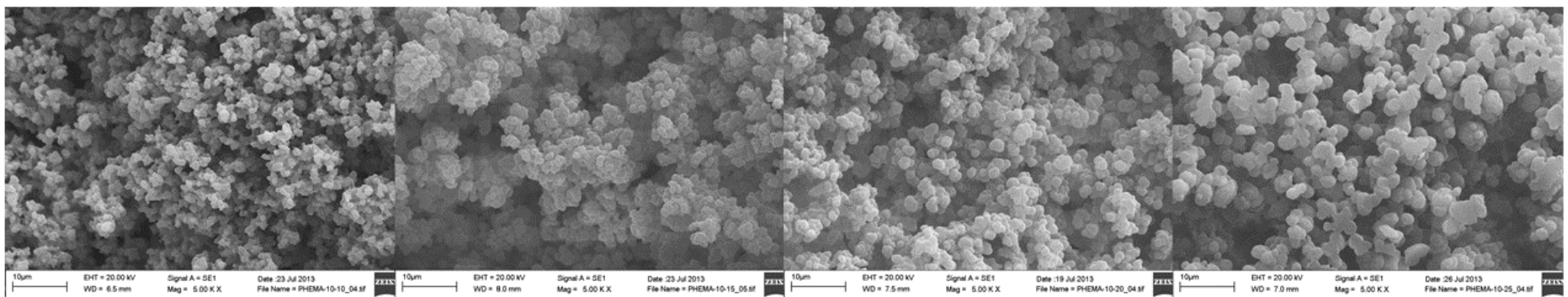
**F5. ábra** PHEMA-5-10/15/20/25 SEM felvételei 10000x nagyításban, 1 és 2 μm skálán.



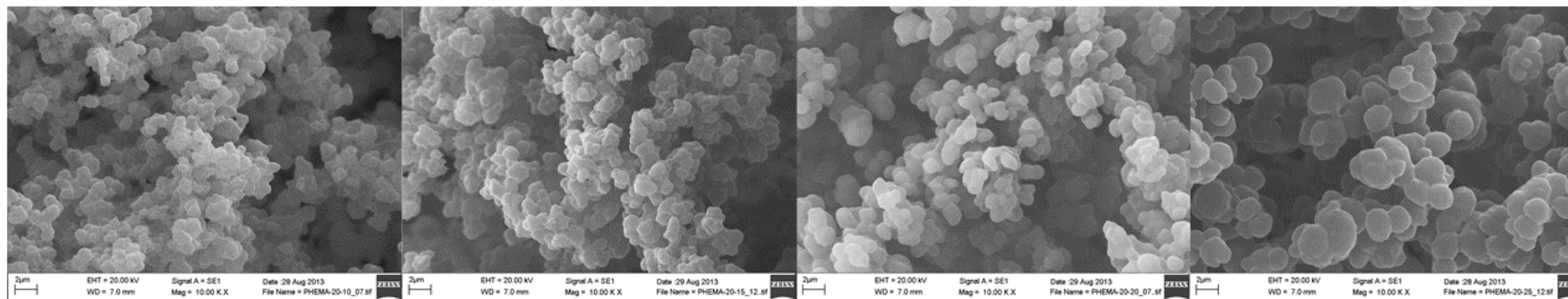
**F6. ábra** PHEMA-5-10/15/20/25 SEM felvételei 5000x nagyításban, 10 μm skálán.



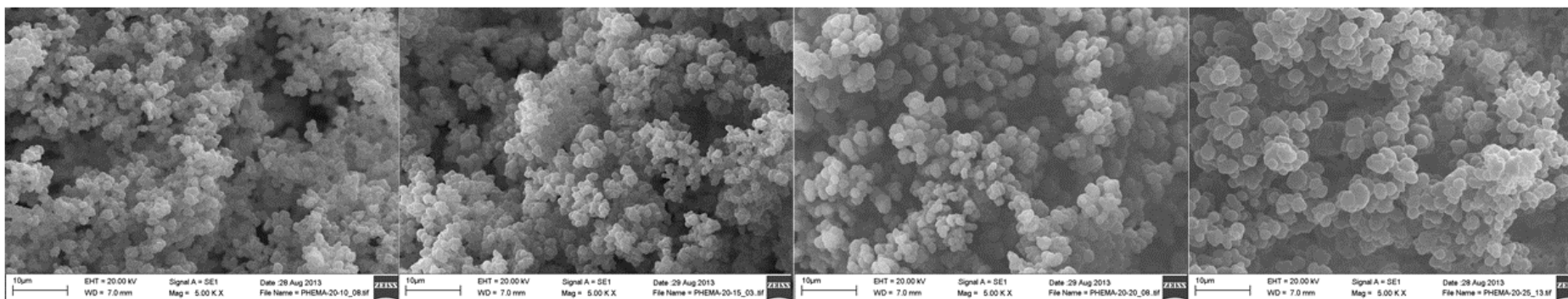
**F7. ábra** PHEMA-10-10/15/20/25 SEM felvételei 10000x nagyításban, 1 μm skálán.



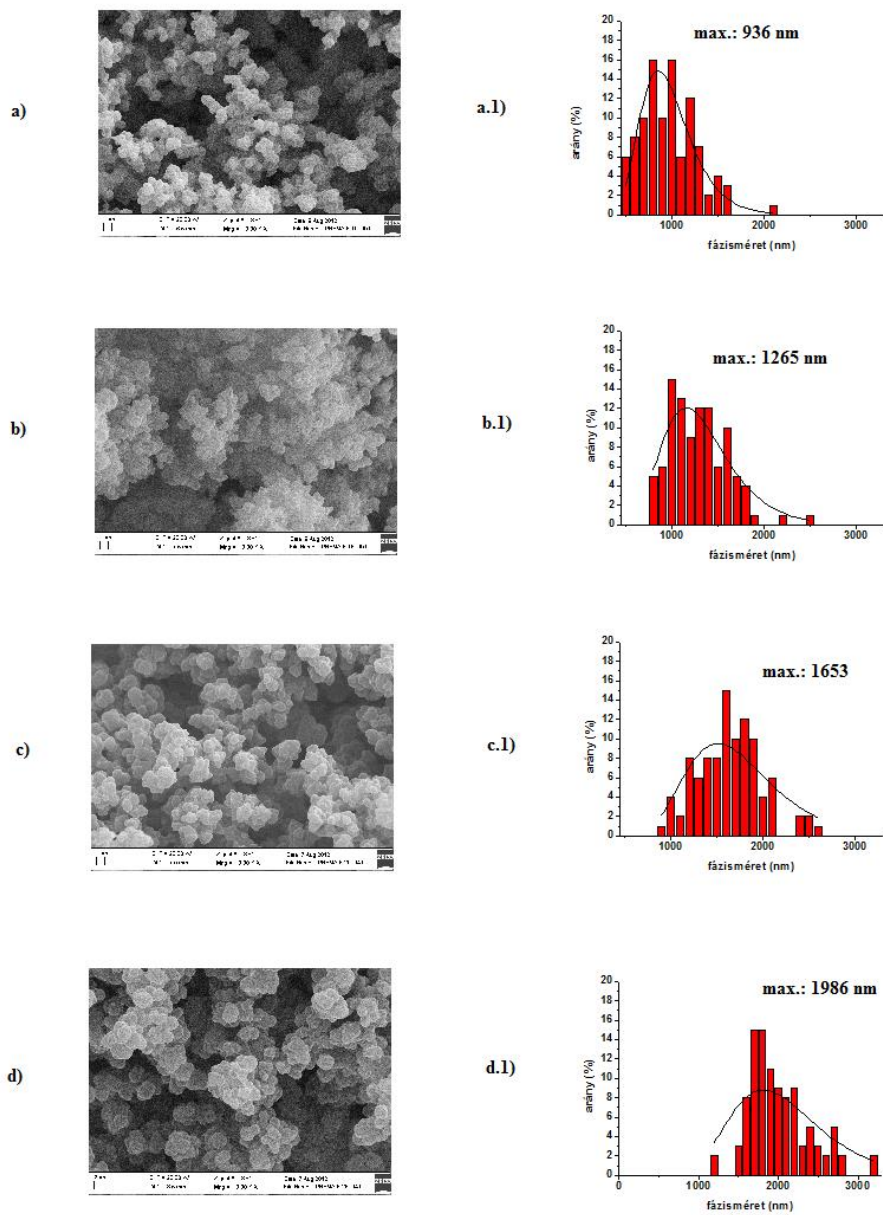
**F8. ábra** PHEMA-10-10/15/20/25 SEM felvételei 5000x nagyításban, 10 μm skálán.



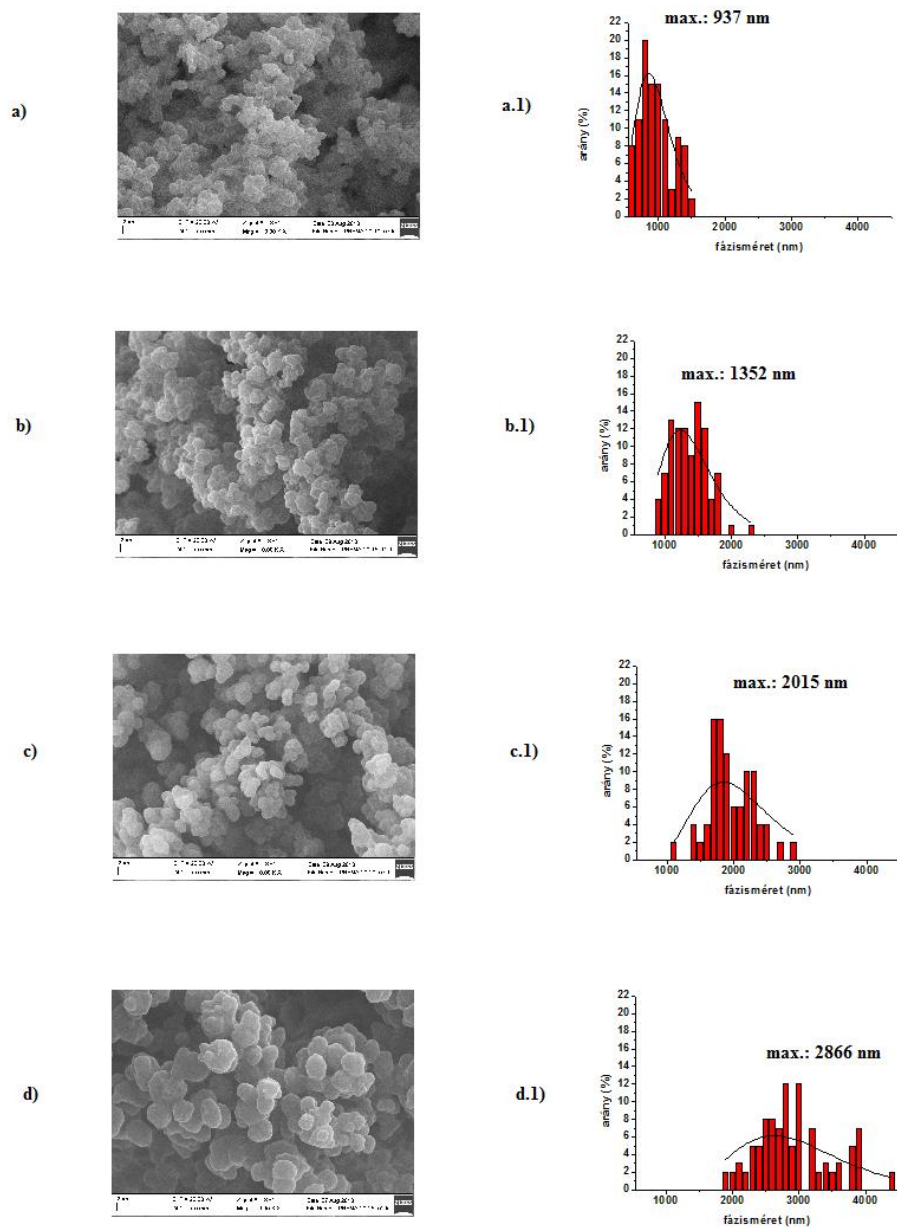
**F9. ábra** PHEMA-20-10/15/20/25 SEM felvételei 10000x nagyításban, 2μm skálán.



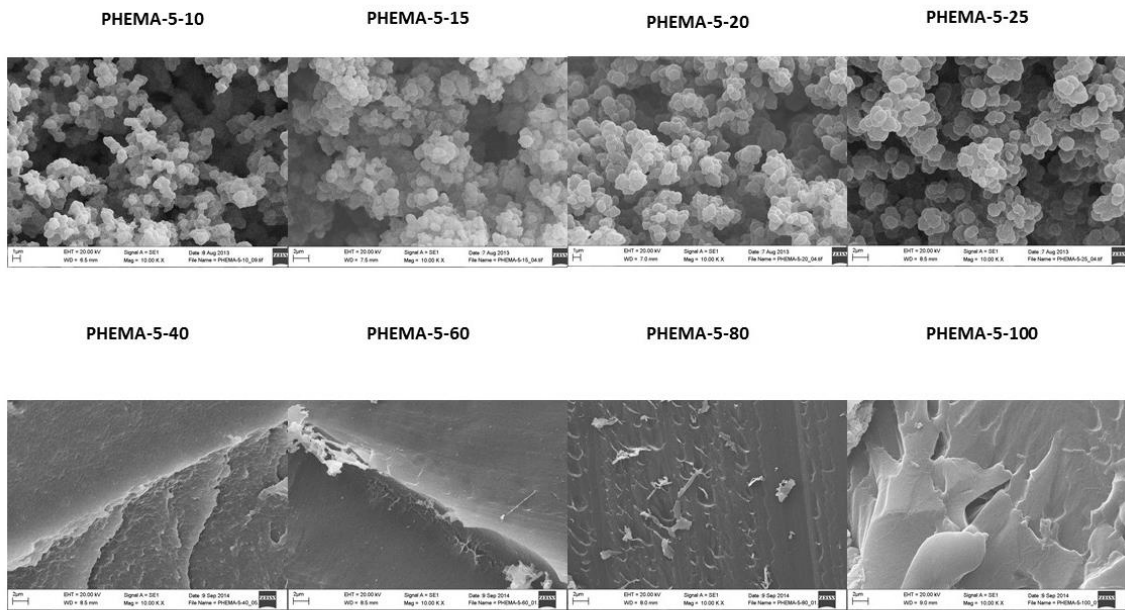
**F10. ábra** PHEMA-10-10/15/20/25 5000x nagyításban, 10 μm skálán.



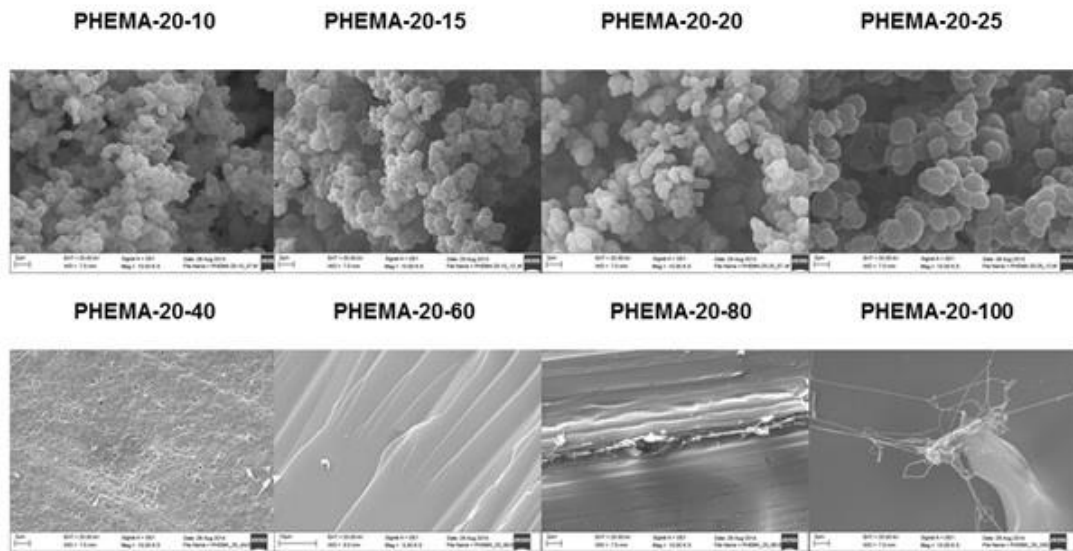
**F11. ábra** PHEMA-5-10 pórusos hidrogél SEM képe (a) és a hozzá tartozó hisztogram (a.1), PHEMA-5-15 pórusos hidrogél minta SEM képe (b) és a hozzá tartozó hisztogram (b.1), PHEMA-5-20 pórusos hidrogél minta SEM képe (c) és a hozzá tartozó hisztogram (c.1), PHEMA-5-25 pórusos hidrogél minta SEM képe (d) és a hozzá tartozó hisztogram (d.1). (SEM képek: 10000x nagyítás, 1  $\mu\text{m}$  skála)



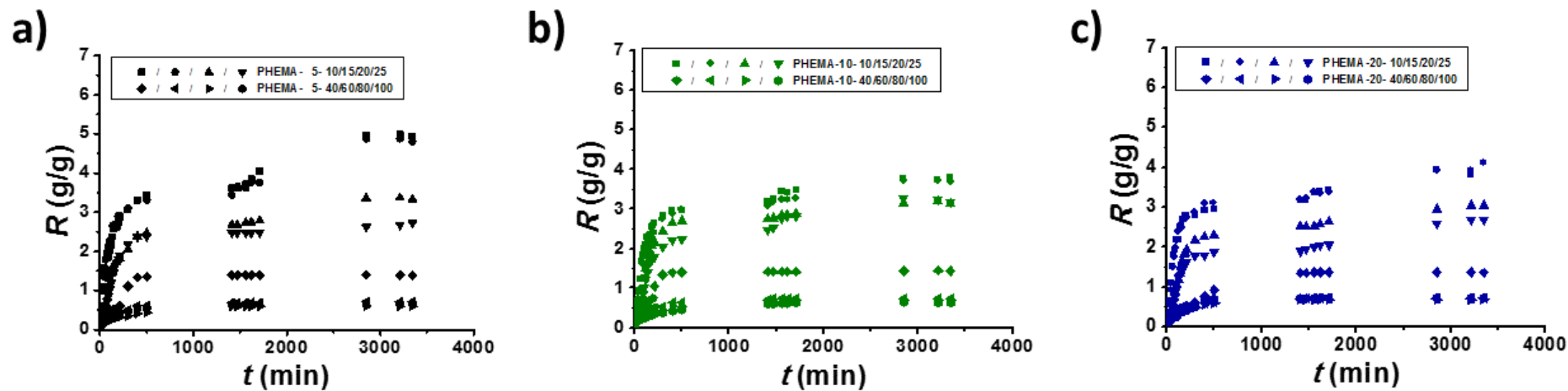
**F12. ábra** PHEMA-20-10 pórusos hidrogél SEM képe (a) és a hozzá tartozó hisztogram (a.1), PHEMA-20-15 pórusos hidrogél minta SEM képe (b) és a hozzá tartozó hisztogram (b.1), PHEMA-20-20 pórusos hidrogél minta SEM képe (c) és a hozzá tartozó hisztogram (c.1), PHEMA-20-25 pórusos hidrogél minta SEM képe (d) és a hozzá tartozó hisztogram (d.1). (SEM képek: 10000x nagyítás, 1  $\mu\text{m}$  skála)



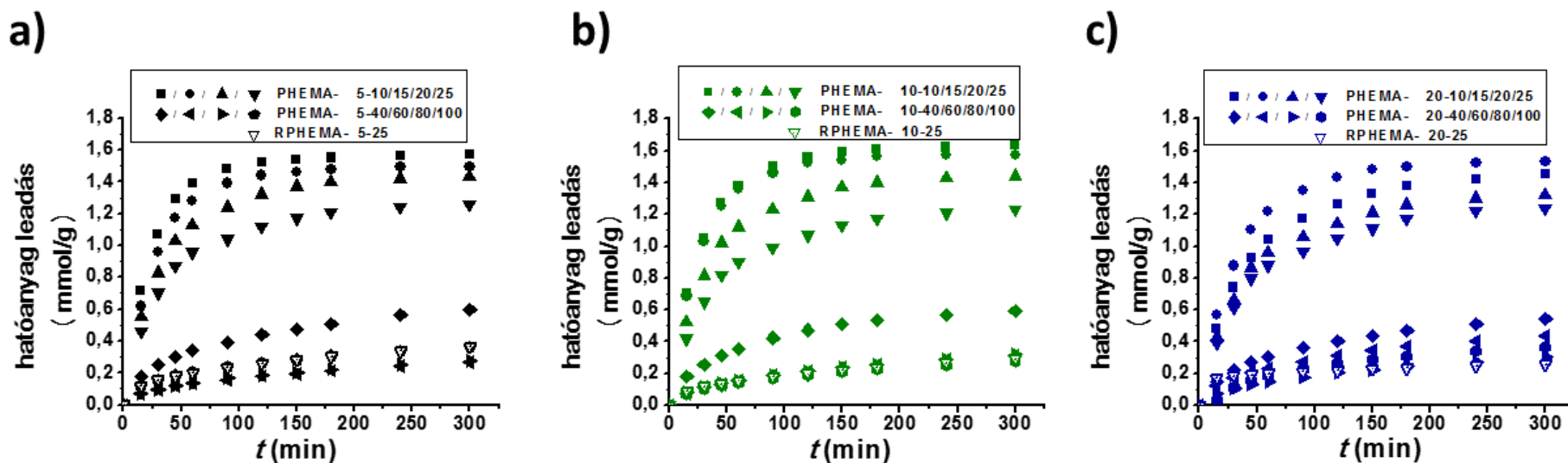
**F13. ábra** PHEMA-5-Y sorozat szerkezetének változása a monomer arányának növelésével 10000x nagyításban, 1  $\mu\text{m}$  skálán.



**F14. ábra** PHEMA-20-Y sorozat szerkezetének változása a monomer arányának növelésével 10000x nagyításban 1  $\mu\text{m}$  skálán.



F15. ábra Pórusos PHEMA minták duzzadási viselkedése az idő függvényében ábrázolva. PHEMA-5-X sorozat (a), PHEMA-10-Y sorozat (b), PHEMA-20-Y sorozat (c).



F16. ábra PHEMA pórusos hidrogélek hatóanyag leadása összehasonlítva a nem pórusos hidrogélek hatóanyag leadásával (száraz minták tömegével normálva). PHEMA-5-Y minták (a), PHEMA-10-Y minták (b), PHEMA-20-Y minták.