

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

125. ÉVFOLYAM, 2019

1

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai folyóirat 125. évfolyam, 1. szám 1-44. oldal, 2019

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újításokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.

2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.

3. A "Kémiai Közlemények" rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.

4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelemtől való túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság - a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében - hozzájárulhat.

A papír-alakú bírálatokat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szerves Kémia Csoport, Huszthy Péter szerkesztő.

Az ELTE címet (ebben a formában: Magyar Kémiai Folyóirat, főszerkesztő, c/o ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1528 Budapest 112., Pf. 32.) csak akkor használják, ha kimondottan a főszerkesztőnek szóló levélről van szó (pl. reklamáció - mondjuk elfogult bírálat, plágium, etc. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

A kézirat elkészítését segítő mintafájlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szilágyi László, Wölfling János

Szerkesztő: Huszthy Péter

Vendégszerkesztő: Kiss Éva

Technikai szerkesztő: Molnár István

TARTALOMJEGYZÉK

Főszerkesztői levél 2

KÖZLEMÉNYEK

Csapó Edit, Sebők Dániel, Janovák László, Juhász Ádám, Dékány Imre: Nanoszerkezetű anyagok alkalmazása a szenzor fejlesztés, az olajipar, a gyógyszerkutató és a heterogén katalízis területén 3

Kéri Mónika, Nagy Zoltán, Novák Levente, Nyul Dávid, Bányai István: A mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR) alkalmazása a kolloidok fizikai kémiai jellemzésére 11

Kiss Éva, Gyulai Gergő, Ábrahám Ágnes, Pári Edit, Massignan Flavio: Biokompatibilitás és membránaffinitás, határfelületi kölcsönhatások tanulmányozása modell rendszereken 19

Kócs Lenke, Zámbo Dániel, Albert Emőke, Basa Péter, Sáfrán György, Hórvölgyi Zoltán: Nanoszerkezetű, transzparens bevonatok előállítása kolloidkémiai módszerekkel 25

Tombác Etelka, Szekeres Márta, Illés Erzsébet, Jedlovsky-Hajdú Angéla, Tóth Y. Ildikó, Nesztor Dániel, Szabó Tamás: Szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPIONs) teranostikai célú fejlesztése 35

CONTENTS

Letter from editor-in-chief 2

PAPERS

Edit Csapó, Dániel Sebők, László Janovák, Ádám Juhász, Imre Dékány: Application of nanostructured materials in sensor development, oilfield chemistry, drug discovery and heterogeneous catalysis 3

Mónika Kéri, Zoltán Nagy, Levente Novák, Dávid Nyul, István Bányai: Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) for Physico-Chemical Characterization of Colloid Systems 11

Éva Kiss, Gergő Gyulai, Ágnes Ábrahám, Edit Pári, Massignan Flavio: Biocompatibility and membrane affinity, interfacial interactions studied by model systems 19

Lenke Kócs, Dániel Zámbo, Emőke Albert, Péter Basa, György Sáfrán, Zoltán Hórvölgyi: Colloid chemical approach to the preparation of nanostructured, transparent coatings 25

Etelka Tombác, Márta Szekeres, Erzsébet Illés, Angéla Jedlovsky-Hajdú, Ildikó Tóth Y., Dániel Nesztor, Tamás Szabó: Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for theranostic purposes 35

Tisztelt Előfizetők és Olvasók!

A *Magyar Kémiai Folyóirat* új folyamának megjelentek 2018. évi számai, a lap 124. (s az új folyam 15.) kötete. Az évfolyamok utolsó számában esedékes főszerkesztői levél, anyagtorlódás miatt, ezúttal is átcúszott a 2019. évre.

Céljaink változatlanok: a megjelenő írások szakmai színvonalának megőrzése, illetve növelése mellett, a magyar kémiai szaknyelv folyamatos frissítése, korszerűsítése és hozzáférhetővé tétele a szakmai utánpótlás, valamint a más országokban működő, a kémiai tudományt magyar nyelven művelő kémikus honfitársaink számára, akik határainkon kívül, más nyelven tanulják és oktatják a kémiát, más nyelven publikálnak és olvassák a szakirodalmat.

Az elmúlt évben is folytattuk hagyományos sorozatainkat. Az akadémiai székhelyű sorában a 2018/4 lapszámban a hazai kolloid kémia kiemelkedő szaktekintélye Zrinyi Miklós az MTA rendes tagjának előadása alapján összeállított, s a levelező taggá választását követő években végzett munkásságát összefoglaló írás jelent meg. Az elhunyt kollegáinkról megemlékező írások sorában, Kálmán Alajos akadémikus, a hazai krisztallográfia emblematikus, iskolateremtő és a nemzetközi mezőnyben is kimagasló személyiségéről két búcsúztató is helyet kapott a 2018/1-2 kettős számban. A hazai vezető kutatóhelyek munkásságát összegző sorozatban, immár másodszor, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem közleményei jelentek meg és az előző különszámokban helyet kapott beszámolók közzététele után elért újabb eredmények megtöltötték a 2018/1-2 és 2018/3 számokat. A 2016. évi Tudományok Napja rendezvény-sorozathoz kapcsolódva, a Kémiai Tudományok Osztálya rendezésében megtartott előadói ülés anyaga a 2018/4, illetve 2019/1 számban kapott, illetve kap majd helyet. Erre az ülésre az MTA Kolloidkémiai Munkabizottsága megalakulásának 50. évfordulója alkalmából került sor. A műegyetemi különszámok és a kolloidkémiai témájú előadásokat közlő 2018/4 lapszám vendégszerkesztői Keglevich György és Kiss Éva professzorok, akiknek ezúton is szeretnék ezért köszönetet mondani.

Hagyományosan, köszönöm a benyújtott kéziratokat lektoráló, s alább felsorolt kollegáink önzetlen és felelősségteljes munkáját, amivel hozzájárultak a *Magyar Kémiai Folyóirat* szakmai színvonalának megőrzéséhez.

Bakos József, Baranyai András, Bencze László Csaba, Bényei Attila, Bíró György, Bombicz Petra, Csámpai Antal, Csomós Péter, Deák György, Dékány Imre, Domány György, Eke Zsuzsanna, Fábián István, Fülöp Ferenc, Gelencsér Éva, Hajós György, Halász Anna, Horváth Krisztián, Hórvölgyi Zoltán, Iván Béla, Jedlovszkyné Hajdú Angéla, Juhász László, Karger Kocsis József, Kánai Károly, Keszei Sándor, Kovács Tibor, Kurtán Tibor, László Zsuzsanna, Mohácsiné Farkas Csilla, Molnár Árpád, Nagy Bence, Nemes András, Novák Zoltán, Paizs Csaba, Pálinkó István, Rábai József, Simig Gyula, Simonyi Miklós, Sipos Melinda, Szabó Tamás, Szakács Zoltán, Szakonyi Zsolt, Tóth Zsolt, Zelkó Romána.

A Magyar Kémikusok Egyesülete és a lap szerkesztőségének nevében köszönetet mondunk a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályának az anyagi támogatásért, a közlemények szerzőinek és a lap előfizetőinek a *Magyar Kémiai Folyóirat* iránti bizalmukért és támogatásukért.

Sohár Pál
főszerkesztő

Nanoszerkezetű anyagok alkalmazása a szenzor fejlesztés, az olajipar, a gyógyszerkutatás és a heterogén katalízis területén

CSAPÓ Edit^{a,b*}, SEBŐK Dániel^a, JANOVÁK László^a, JUHÁSZ Ádám^{a,b} és DÉKÁNY Imre^a

^aSzegedi Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

^bMTA-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

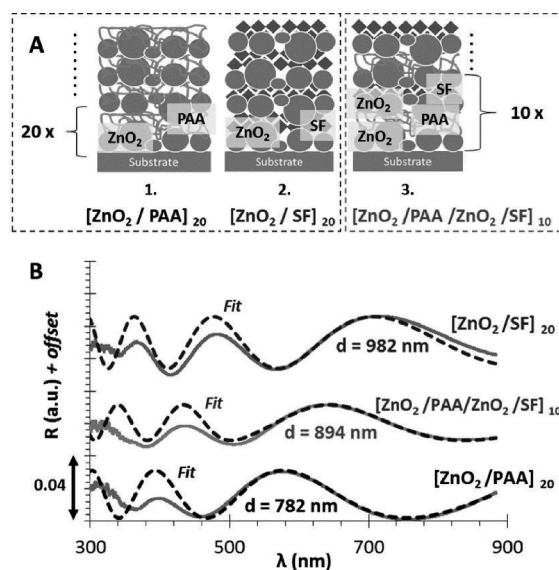
A Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karának, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékén működő Kolloidok és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoportunk kutatási profilja a csoport közel 25 éves fennállása óta számos területet érintett. A rétegszilikátok és réteges kettős hidroxidok (LDH) által stabilizált félvezető nanorészecskék méretszabályozott szintézise mellett az ultravékony hibrid filmek és az anizometrikus nanolamella rendszerekből felépíthető önszerveződő kolloid rendszerek tanulmányozása is szerves részét képezte kutatásainknak. A Dékány Imre akadémikus által vezetett kutatócsoport eredményei több könyvfejezetben és nemzetközileg rangos folyóiratokban közel 250 publikáció formájában kerültek bemutatásra, emellett 5 szabadalmi bejelentés is született 1990-2016 között. A Szegedi Tudományegyetem ÁOK Orvosi Vegytani Intézetben 2007-2017 között az MTA-SZTE Szupramolekuláris és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoportban interdiszciplináris kutatásokat végeztünk kémiai, biológiai és orvosi szakterületeken alkalmazott kutatási módszerek együttes alkalmazásával. A nanoszerkezetű anyagok vizsgálatában alkalmazott kísérleti technikák által szolgáltatott információk, sikeresen hozzájárultak peptidok és fehérjék élettani jelentőségű sajátságainak modellezéséhez és megismeréséhez. Ezáltal olyan neurodegeneratív kórképek molekuláris szintű kialakulásának feltérképezésében tudtunk eredményeket elérni, mint például az Alzheimer-kór, amely egyike a fehérjék szerkezetváltozásával összefüggő betegségeknek. A csoport 2017. júliustól megújult kutatási programmal, kibővült műszerparkkal és átszervezett személyi állománnyal MTA-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport néven tevékenykedik tovább Prof. Dr. Tóth Gábor vezetésével. Az említett kutatócsoportjaink főbb kutatási eredményeit a következőekben foglaljuk össze.

2. Szilárd - gáz határfelületek: Vékonyrétegek előállítása és szenzorikai alkalmazása

Kutatócsoportunkban már több évtizedes múltra tekint vissza a vékonyrétegek különböző módszerekkel történő előállítása és sokrétű alkalmazása. Előbbiek közül a legismertebbek a Langmuir-Blodgett filmek, valamint az úgynevezett LbL (angol: *Layer-by-Layer*, rétegről-rétegre) technikával készített vékonyrétegek, melynek preparálása során ellentétes felületi töltéssel rendelkező polielektrolitokat, agyagásványokat és nanorészecskéket

alkalmazunk, mint „építőelemeket”. Ezek váltakozó adszorpciója, adhéziója által igen változatos szerkezetű és jól kontrollálható paraméterekkel (pl. rétegszám, rétegvastagság, törésmutató, porozitás stb.) rendelkező filmek állíthatók elő (1. ábra).

A későbbi alkalmazások, felhasználási módok túlnyomó többsége során elengedhetetlen a vékonyrétegek főbb paramétereinek ismerete. A szenzorikai célú alkalmazások esetében ezek a rétegvastagság, törésmutató, porozitás. Ezek megismerése során az 1.A ábrán látható sémák alapján elsőként szerkezeti modellt állíthatunk fel, majd abban alkalmazzuk a fény, hullám- és sugár-terjedési sajátságait leíró törvényszerűségeket (pl. fénytörés, visszaverődés, interferencia).

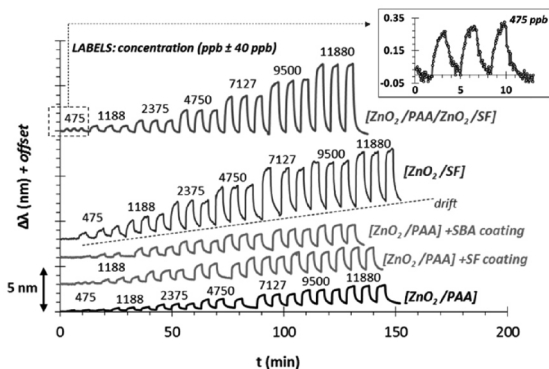


1. Ábra. LbL technikával készített vékonyrétegek változatos szerkezetét bemutató sématis ábra (A), valamint az így előállított filmek rétegvastagságának meghatározása a róluk visszaverődött (fehér) fény spektrumának analízisével (B).

Az így nyert, a visszavert fény spektrumát jellemző – hullámhosszfüggő, és a kérdéses paramétereket tartalmazó – egyenletet a mérési adatainkhoz igazítva kapjuk például a film rétegvastagságát (d , 1.B ábra) és törésmutatóját (n). A törésmutató azért kap kitüntetett figyelmet, mert az érzékelő vékonyréteg felületen vagy annak pórusaiban történő adszorpciós folyamatok a törésmutatóban okoznak változást, és ezt a törésmutató változást (n) használjuk fel az adszorbeált mennyiség meghatározására. Az elmúlt évek során csoportunk

* Csapó Edit. Tel.: +36-62-544-476; fax: +36-62-546-482; e-mail: juhaszne.csapo.edit@med.u-szeged.hu

számos publikációt közölt félvezető nanorészecskék (főként ZnO_2 , ZnO) és anionos polielektrolitok (polisztirolszulfonát, PSS és poliakrilsav, PAA) alkalmazásával készített hibrid vékonyrétegek jellemzésével, és azok szenzorikai alkalmazásával kapcsolatban¹⁻³, ezek közül a legutóbbit mutatjuk be röviden.



2. Ábra. ZnO_2 nanorészecskék, PAA polielektrolit és mezopórusos szerkezetű SiO_2 (SF, silica foam) egységek felhasználásával készített vékonyréteget, mint érzékelő felületet alkalmazó etil-alkohol szenzorok válasza különböző mértékű EtOH koncentrációk esetében.

Egy potenciális etanol szenzor fejlesztése során ZnO_2 nanorészecskék, PAA polielektrolit és mezopórusos szerkezetű SiO_2 (SF, silica foam) egységek felhasználásával készítettünk különböző összetételű, érzékelő felületként szolgáló vékonyrétegeket. Amint az 1.A ábrán látható, ezek hússzoros ZnO_2/PAA vagy ZnO_2/SF kettősrétegből, illetve tízszeres $\text{ZnO}_2/\text{PAA}/\text{ZnO}_2/\text{SF}$ hibrid egységből épülnek fel. Etil-alkohol detektálási kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a $[\text{ZnO}_2/\text{PAA}]_{20}$ felület elenyésző mértékű választ adott, főként az alacsonyabb koncentrációk tartományában; a másik kettő, előnyösebb intenzitású választ jelet adó szenzor közül a $[\text{ZnO}_2/\text{PAA}]_{20}$ jelentős alapvonal emelkedéssel (*drift*) volt terhelve, és magas koncentrációk esetében a válasz egyre inkább eltért a lineáristól. Ezzel szemben a $[\text{ZnO}_2/\text{PAA}/\text{ZnO}_2/\text{SF}]_{10}$ szerkezet válasza a teljes (0,475-11,88 ppm) koncentráció tartományon lineáris volt, alapvonal emelkedés nélkül. Számításaink szerint a szenzor kimutatási határa (*limit of detection*) $\text{LOD} < 500$ ppb, amely érték magasan kiemelkedik a szobahőmérsékleten működő etanol szenzorok sorából⁴.

3. Görbült folyadék - folyadék határfelületek: Felületaktív anyagok keverékeivel stabilizált nanoemulziók előállítása és olajipari alkalmazása

A kutatócsoport működése óta szinte folyamatosan végez ipari partnerektől érkező felkérés útján alkalmazott kutatásokat. Ezen innovatív kutatások során a csoportra jellemző klasszikus kolloidkémiai tudásbázisra építve, olyan területeken folynak vizsgálatok, mint például az asszociációs kolloidok fizikai-kémiai sajátosságainak megismerése vagy a felületaktív anyagok határfelületi örendeződését alapvetően meghatározó törvényszerűségek feltérképezése. Kutatási feladataink között megjelentek továbbá a görbült határfelülettel elválasztott folyadékfázisok alkotta emulziók optikai, szerkezeti és folyási (reológiai) tulajdonságai közötti összefüggések felderítésére és nem

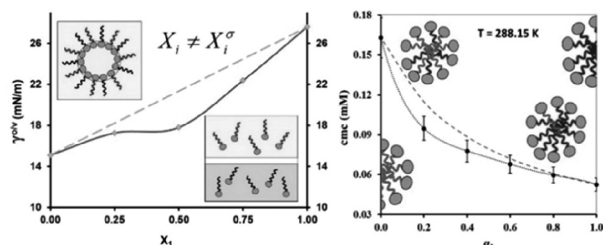
utolsó sorban a nemesfém nanorészecskék és ötvözetek továbbá a hibrid struktúrák szintézismódszereinek optimalizálására irányuló vizsgálatok.

Az emulziók évtizedek óta fontos szerepet töltenek be az iparban és egészségügyben egyaránt. Számos termék előállítása során alkalmaznak emulziókat és az előállított termékek jelentős része valamilyen emulzió. Ezért rendkívül fontos tulajdonságaik megismerése, a keletkezésüket és megszűnésüket meghatározó paraméterek feltérképezése és tervezett szabályozása. A sokrétű felhasználás miatt az emulziókkal szemben támasztott követelmények meglehetősen eltérőek lehetnek. Az előállításuk vagy megszüntetésük során jelentkező költségeinek csökkentése és az alkalmazott technológiák egyszerűsítése azonban minden területen egyaránt lényeges. Továbbá, az alkalmazott eljárásoknak és anyagoknak egyre szigorúbb környezetvédelmi szabályozásnak kell megfelelniük. A nanométeres mérettartományba eső cseppeket tartalmazó emulziók iránti érdeklődés az 1980-as évektől kezdve egyre jelentősebbé vált. A már ismert és alkalmazott makro- és mikro-emulziókkal szemben a rendkívül kis cseppméretnek köszönhetően ezek a kolloid rendszerek további előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek. Hatóanyag formulázásra alkalmas sajátosságuk révén megjelentek gyógyszerészeti készítmények, kozmetikai cikkek és élelmiszeripari termékek fejlesztésében, valamint a műanyag- és petrokémiai kutatásokban. Volumenét és globális jellegét tekintve különlegesen jelentős felhasználási területet képvisel az olajipar, amelyben hosszú ideje alkalmaz emulziókat.

A kőolaj kitermelésben folytonosan zajlanak kutatások a másodlagos művelés után visszamaradt olajkészletek kiaknázására. Az olajipari gyakorlatban ezeket az olaj kitermelési módszereket az angol Enhanced Oil Recovery rövidítése után EOR-művelésnek nevezik. A gyakorlatban a termikus eljárások és különböző típusú gázok (általában szén-dioxid) besajtolásán kívül a felületaktív anyag- vagy polimer-oldatok alkalmazása terjedt el leginkább. Jelenleg a világ kőolaj termelésének mintegy 3,5 %-a származik a kőolajkihozatal-növelő EOR-eljárásokból. Az olajipar vezető nagyhatalma, az Amerikai Egyesült Államok jelenlegi kőolajtermelésének 12%-át kőolajkihozatal-növelő eljárással termeli. Magyarország 1,3 millió tonnás éves olajtermelésének 17 %-a származik a megnövelt hatékonyságú módszerekből. A nanoemulziók egyik lehetséges olajipari felhasználása az olajkitermelésben alkalmazott vegyi anyagok szállítása/tárolása és azok irányított célba juttatása. A belső, emulgeált fázisban oldott anyagok nem kerülnek kapcsolatba a szállításra és tárolásra használt berendezésekkel, ezáltal például korrozív tulajdonságú anyagok is könnyedén célba juttathatók. A kutakban és vezetékben keletkező káros lerakódás eltávolítása így a szerkezeti anyagok károsodása nélkül oldható meg. Az emulgeált fázis rendkívül nagy fajlagos felületének köszönhetően a nanoemulziók sokkal nagyobb mennyiségű felületaktív anyag szállítására és tárolására képesek, mint a vizes vagy oldószeres oldatok, amelyek esetén problémát jelent a felületaktív anyag oldhatósága ezáltal ezek a kolloid rendszerek a kútkarbantartáson és

rétegkezelésen túlmenően a kőolajkihozatal-növelésében is hatékony eszközök lehetnek. Az emulziók és ezáltal a nanoemulziók is akkor keletkezhetnek, amikor elegendő energiát biztosítunk (pl. mechanikai energia formájában) a diszpergált fázis kialakulásával járó nagyobb határfelület létrehozásához. Mivel az emulzió képződés szabadentalpiája arányos a határfelületi feszültséggel, egy adott keverési energiánál, annál kisebb lesz az átlagos csepp méret, minél kisebb a határfelületi feszültség. A kis átmérőjű cseppek létrehozása tehát nagy energiát és/vagy határfelületi feszültség csökkentő felületaktív anyagot igényel.

A felületaktív anyagok, más néven tenzidek, amfipatikus jellegű vegyületek, melyek egy hosszabb szénláncú hidrofób csoportot és hidrofil atomcsoportot tartalmaznak, amelyek eltérő aránya révén aszimmetrikus polaritás jellemzi a molekulát. Az eltérő polaritásnak köszönhetően ezek a molekulák a határfelületen úgy orientálódnak, hogy az apoláros molekularész fordul az apoláros fázis, a poláros fejcsoport pedig a poláros fázis felé. A határfelületi fázisban való feldúsulásuknak és speciális elhelyezkedésüknek köszönhetően a felületaktív anyagok csökkentik a határfelületi feszültséget, ezáltal képesek az emulziók keletkezését elősegíteni és a létrejövő diszperz rendszert stabilizálni. Az oldat töménységét növelve a határfelületen lévő tenzidmolekulák száma növekszik, és elérhető egy olyan koncentráció, melynél a felületaktív molekulák teljesen kiszorítják az oldószer molekuláit, a felületi feszültség ebben az esetben lesz a legkisebb. A tenzidkoncentrációt tovább növelve a felületi feszültség már nem vagy csak kis mértékben változik, azonban a folyadékban a tenzid molekulák asszociálódnak, micellák képződnek.



3. Ábra. A határfelületi feszültség és a kritikus micellaképződési koncentráció változása a tenzidkeverék összetételének függvényében

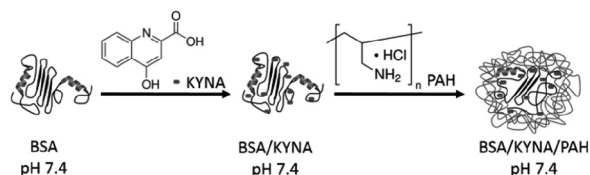
Adott koncentrációjú, de eltérő kémiai szerkezetű tenzideket tartalmazó oldat esetében a feldúsulás révén kialakuló felületi- vagy határfelületi feszültség az anyagi minőségeken és a hőmérsékleten túl a felületaktív anyagok egymáshoz viszonyított arányának is függvénye. Ennek megfelelően a tenzidkeverékek oldatainak esetében olyan adszorpciós azeotróp sajátság figyelhető meg, amely az elegyadszorpció tekintetében már régóta jól ismert jelenség. Az összetétel variálása mellett meghatározható azon összetételi arány, amely esetén a határfelületi réteg összetétele a legnagyobb mértékben eltér az ideális viselkedést feltételező számítás által jósolt értéktől⁷. Ezzel együtt ezen összetétel egyúttal minimummal rendelkezik a határfelületi szabadenergia tekintetében, így meghatározása révén alacsony cseppméretű és jelentős kinetikai állandósággal bíró nanoemulzió állítható elő. A MOL Nyrt. megbízása révén indított

„Nanoemulziók olajipari alkalmazhatóságának vizsgálata” című kutatási téma sikerességét jelzi, hogy 2013. év decemberében, majd 2015. novemberében a battonyai olajmező mészmárga tárlóközetében végeztek el sikeres rétegserkentési műveleteket, amelyekhez a kutatócsoport és a cég munkatársai által közösen fejlesztett nanoemulziós technológiát alkalmazták.

4. Szilárd - folyadék határfelületek: Kolloidális gyógyszer-hordozók, biomimetikus szenzorok és intelligens bevonatok

4.1. Felületi plazmon rezonancia vizsgálatok modell peptid/kismolekula kölcsönhatás tanulmányozására

A mag-héj szerkezetű gyógyszerhordozó rendszerek szintézise és fizikai-kémiai mérés technikákkal történő jellemzése az MTA által támogatott csoportunk egy meghatározó jelentőségű kutatási területe. A kolloidális hordozók mátrixaként szervesen (pl. szilika, réteges kettős hidroxid) és szerves vegyületeket⁶ (pl. fehérjék, liposzómák) egyaránt alkalmazunk. A modell molekulaként felhasznált ibuprofen, ketoprofen sejtmembránokon való bevitelének biztosítása céljából a hatóanyagokat fehérje/polielektrolit mag-héj kompozitok szerkezetébe zárjuk. Meghatározzuk a hatóanyag kioldódás kinetikáját és kioldódási profilok ismeretében javaslatot tettünk a folyamat mechanizmusára⁸. A mag-héj kompozitok alkalmasak a hatóanyagok vér-agy gáton való átvitelére is, ezért a kompozitok neuroprotektív anyagok felszívódását is elősegítik. Együttműködve a MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoportjával a hidrofób karakterű kinurénsav kapszulázását oldottuk meg sikeresen, majd a módszer hatékonyságát *in vitro* modell vér-agy gátas ill. *in vivo* állatkísérletek is igazoltunk.⁹ A technológia gyógyszeripari alkalmazására 2015-ben eljárás szabadalmat nyújtottunk be a fehérje/hatóanyag kompozit témájában, amelynek előállítási sémáját a 4. ábra szemlélteti.



4. Ábra. A BSA/KYNA/PAH nanokapszula előállításának sematikus ábrája

Kisszögű röntgenszórás (SAXS) valamint infravörös (FT-IR) és cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópa módszerével végzett szerkezetvizsgálat útján sikeresen detektáltuk a proteinek konformációjának változását a pH függvényében a hatóanyag megkötődése előtt és után.⁸ A mag-héj szerkezetű kompozitokban a komponensek közötti receptor-ligandum jellegű kölcsönhatásokat a felületi plazmon rezonancia (SPR) és izoterm titrációs kalorimetria (ITC) módszerének alkalmazásával kvantitatív módon jellemeztük.⁸

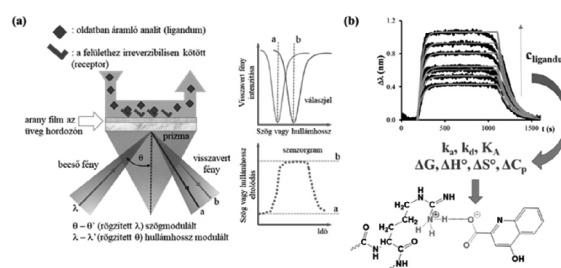
Az elmúlt évtizedek során az SPR spektroszkópia módszere egyre szélesebb teret hódított az élettani jelentőségű kölcsönhatások modellezésben és vizsgálatában. A kvázi kétdimenziós analitikai eljárás segítségével elsősorban

fehérjék közötti kölcsönhatások mennyiségi és minőségi analízise végezhető el. A módszer kiválóan alkalmas a biológiai folyamatok vizsgálatára, felbontásának, érzékenységének és minimális minta igényének köszönhetően. Míg a korábban-e célra alkalmazott vizsgálati módszerek, mint például a kvarc kristály mikromérleg (QCM) anyagigénye viszonylag nagy lehet, költségessé téve ezzel a kérdéses rendszer vizsgálatát, az SPR spektroszkópia képes rendkívül alacsony (fehérjék esetében akár nM-os) koncentráció tartományban is mérni. A vizsgálati módszer további pozitívuma, hogy a kölcsönható partnerek koncentráció változását, valós időben és jelölőanyag használata nélkül is lehet detektálni. A leggyakrabban vizsgált kölcsönhatások a DNS-DNS, DNS-RNS, DNS-fehérje, lipid kettősréteg-fehérje, fehérje/peptid-gyógyszer molekulák között kialakuló kötéstípusok.

A módszer alapját képező jelenségét a Johns Hopkins Egyetem kutatója R. M. Wood figyelte meg elsőként, a diffrakciós rácson szórt fény spektrumában megjelenő anomáliával kapcsolatban. Később bizonyításra került, hogy a kérdéses anomáliák kapcsolatban állnak a rács felületén létrejövő elektromágneses felületi hullámok gerjesztésével és a visszavert fény intenzitásának csökkenése a gerjesztett felületi plazmonok hatása. A plazmon rezonancia a fémbe lévő vezetési elektronoknak az elektromágneses tér segítségével gerjesztett hullámszerű mozgását jelenti, amely hatására a fémfelület és a dielektrikum határán a határfelülethez közel erős, de egyben erősen csillapított tér alakul ki. A felületi plazmon rezonancia analitikai célú alkalmazása során az egyik kölcsönható felet a nemesfém bevonatú szenzor felületre rögzítik (immobilizálás), ez leggyakrabban a nagyobb moláris tömegű molekula (receptor), de a rögzítés számos tényező, úgymint a koncentráció vagy a minta összetételének is függvénye. A másik kölcsönható molekula (analit/ligandum) adott koncentrációjú vizes oldatát a szenzor felülete felett áramoltatják állandó sebességgel, lehetővé téve a két fél közötti interakció létrejöttét. Az immobilizálás megtörténhet kovalens kötéssel közvetlenül az arany bevonatú chip felületén, ha a biomolekula tartalmaz a kötés kialakítására alkalmas tiolcsoportot. A mérés során a chipet a hordozó oldaláról a teljes visszaverődés szögén belül, de széles beeső szög tartományban monokromatikus fényvel világítják meg, amely az üveg felső határán teljes visszaverődést szenved, majd a visszavert sugár egy detektorra vetődik. A teljes visszaverődés során az elektromágneses hullám exponenciálisan csökkenő intenzitással behatol (ezáltal evaneszcens tér alakul ki) a szenzor mintakamrájának oldalán lévő közegbe. Az evaneszcens tér kiterjedése a fémrétegre és föllette lévő keskeny, néhány száz nanométer vastag tartományra korlátozódik. A beeső fény egy bizonyos szög (vagy hullámhossz) mellett kölcsönhatásba lép a fémrétegben lévő szabad elektronokkal és az általuk létrehozott elektromágneses térrel, és rezgésbe hozza, gerjeszti azokat, vagyis kialakul a felszíni plazmon rezonancia. Ekkor az adott beesési szöghöz (vagy hullámhosszhoz) tartozó fény elnyelődik, intenzitása csökken, ahogyan azt az 5.a ábra szemlélteti. Alkalmasan

megválasztott detektor segítségével meghatározhatjuk az intenzitás minimumhoz tartozó szöget vagy hullámhosszat.

A szenzor felszínéhez kötődő molekulák megváltoztatják az evaneszcens térben a lokális törésmutatót, amely hatással van a plazmon hullámok rezonancia feltételeire, a kötődés során a rezonanciához tartozó szög vagy hullámhossz eltolódik. Az eltolódás mértéke (fehérjék esetében jó közelítéssel egyenesen) arányos a felszínen megkötődő anyagmennyiséggel. Ezáltal pontosan meghatározható tehát egy kísérleti rendszeren belül a szenzorfelületen megkötött receptor jellegű makromolekula anyagmennyisége.¹⁰ Az irreverzibilisen kötött receptor által funkcionizált szenzorfelület ezután alkalmas a kérdéses ligandum megkötődésének vizsgálatára.



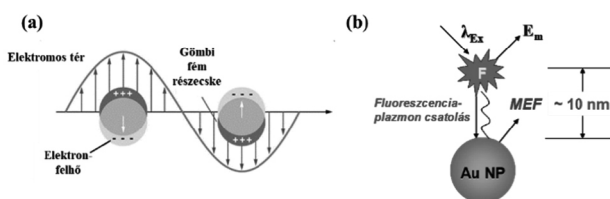
5. Ábra. Az SPR mérési elvének bemutatása (a) illetve a regisztrált szenzorgramok kinetikai modellekkel történő illesztése révén meghatározható kinetikai és termodinamikai paraméterek meghatározhatósága (b).

A kölcsönható pár mennyiségi viszonyainak megállapításán túl a megfelelő adatfeldolgozási és kiértékelési eljárás kidolgozása után a folyamat sebességi és egyensúlyi állandói is meghatározhatóak. Mindezen paraméterek hőmérséklet-függésének tanulmányozása révén számíthatóvá válnak azon termodinamikai állapotfüggvények, melyek megerősíthetik egy feltételezett kapcsolódási mechanizmus helyességét. Az így származtatott termodinamikai adatok a független izoterm titrációs mikrokolorimetriás mérés által szolgáltatott entalpia adatokkal összevethetők.

Az említett idegtudományi kutatócsoporttal folytatott kinurénsav központú kutatás során az említett potenciális hatóanyag szorpciós izotermáinak meghatározását végeztük el az AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionsav) receptor GluR_1 (glutamat receptor) alegységét modellező peptid fragmensekkel funkcionizált¹¹ SPR szenzorfelületen. Egy kiválasztott fragmens ($\text{GluR}_{1,270-300}$) esetében a szenzorgramok kinetikai modell alapján történő diszkrét és globális illesztése révén, meghatároztuk a hatóanyag megkötődésének sebességi és egyensúlyi állandót, majd ezek birtokában javaslatot tettünk az alegységhez történő kötődés módjára. A kérdéses receptor alegységhez történő kötődés specifikus jellegének igazolására összehasonlító vizsgálatokat végeztünk szérumban albumin fehérjék receptoraként való alkalmazásával. A receptor modellek és szérumban fehérjék alkalmazásával végzett SPR spektroszkópiás mérések eredményeinek összevetése megerősítette a feltételezett kötési módot valamint annak specifikusságát.^{12,13}

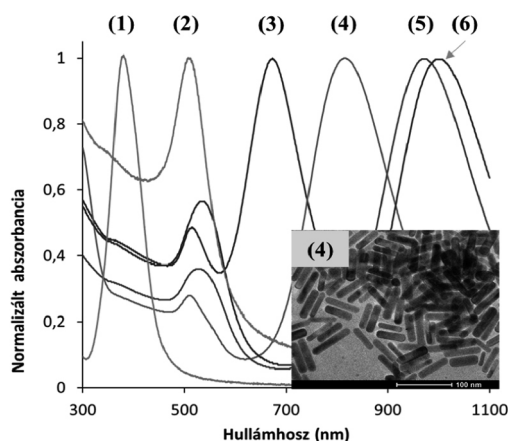
4.2. Biofunkcionalizált plazmonikus és fluoreszcens arany nanorészecskék/nanoklaszterek

A fiziológiás körülmények között is jelentős kolloid stabilitást mutató fehérjék az 5-10 nanométeres mérettartományba sorolhatók, ezáltal kolloid sajátságaik vizsgálata tematikailag a nanoszerkezetű anyagok kutatásához kapcsolódik. A kutatócsoportban számos, nemzetközileg rangos folyóiratokban közzétett az arany és ezüst kolloidok méretszabályozott előállításáról szóló tudományos eredményeinket, ahol a vizes közegű nemesfém szolok stabilitásának növelésére a konvencionálisan alkalmazott felületaktív anyagokon és polimereken túl aminosavakat, kis molekulatömegű peptideket, ill. fehérjéket használtunk.¹⁴⁻¹⁶ A nevezett rendszerek egyedi részecskéinek alakjával, méretével, szerkezetével és anyagi minőségével szisztematikusan hangolható, optikai (lokalizált felületi plazmon rezonancia, LSPR) tulajdonságait tanulmányoztuk. Sikeresen előállítottunk és karakterizáltunk arany/ezüst ötvözet és rúd alakú arany nanorészecskéket, melyek esetén az összetétel és a morfológia módosításával a plazmonikus tulajdonságok hangolhatóvá válnak.^{17,18} A nanoméretű fém részecskék felületének funkcionálizálása révén a plazmonikus részecskék által növelt fluoreszcencia (plasmon-enhanced fluorescence) tanulmányozható, mely az optikai bioszenzorok fejlesztésének egyik meghatározó jelensége.¹⁹



6. Ábra. A felületi plazmon rezonancia (a) és a plazmonikus fém által növelt fluoreszcencia (b) jelenségek.

Az említett optikai sajátságok közül 6. ábra a felületi plazmon rezonancia és a plazmonikus fém által növelt fluoreszcencia jelenség alapjait mutatja be, míg a 7. ábra a szférikus arany és ezüst, valamint különböző hossz/szélesség arányú rúd alakú arany részecskék egyedi plazmon sávjait jeleníti meg.



7. Ábra. A gömb alakú Ag (1: 390 nm), gömb alakú Au (2: 518 nm) és rúd alakú Au részecskék egyedi plazmon rezonancia sávjai a 4. sorszámú diszperzió TEM felvétellel (3: 682 nm: AR=2,5; 4: 825 nm: AR= 4,4; 5: 980 nm: AR=5,0; 6: 1015 nm: AR=5,2).

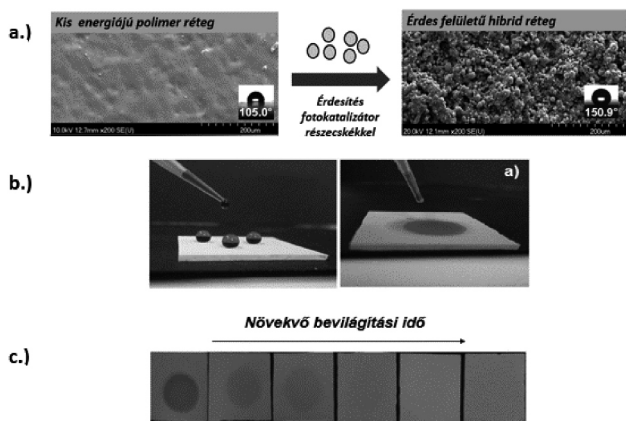
A nemesfém kolloidok szerkezet és stabilitásvizsgálatán túl az elmúlt években egyre intenzívebben foglalkozunk aminosavakkal, fehérjékkel és nukleotidokkal stabilizált fluoreszcens sajátsággal rendelkező nemesfém alapú nanoklaszterek előállításával, karakterizálásával valamint szenzorikai felhasználásával.^{19,20} A klaszterek emissziós sajátsága és a klasztert felépítő atomok száma közötti kapcsolat alapján az 5-8 atomból álló klaszterek a kék (450-470 nm), míg a 12-15 atomból állók a zöld (500-520 nm) tartományban emittálnak. Analitikai célú alkalmazásokban rendkívül ígéretesek az AMP (adenozin-monofoszfát) molekulák által stabilizált arany nanoklaszterek, amelyeket Fe^{3+} -ionok vizes közegben történő szelektív kimutatására sikeresen alkalmaztuk.²⁰ Mindezek mellett szervesetlen anionok vagy egyéb biomolekulák detektálására, szelektív feldúsulásuk esetén fluoreszcens képalkotásra vagy különböző hatóanyag szállító rendszerek jelölésére is kiválóan alkalmasak lehetnek, így a jövőbeli kutatásoknak is szerves részét fogják képezni.

4.3. Szuperhidrofób, oleofób és fotoreaktív felületek

Szabályozott összetételű és hangolható tulajdonságokkal rendelkező nanoszerkezetű rendszerek előállításával új funkcionális anyagokat és intelligens bevonatokat hozhatunk létre.²¹ Ezek a több komponensű nanostrukturált rendszerek értékes információt adhatnak, ill. előnyösen használhatóak mindazon kutatási területeken, ahol a határfelületi jelenségeknek szerepe nem hanyagolható el. Ide sorolandó minden olyan fejlesztés, amelynek célja korszerű és hatékony (foto)katalizátor, szenzor, napelem előállítására által szennyezőanyagok ártalmatlanítása és detektálása vagy a megújuló energiaforrások kiaknázása. Az természet által ihletett, biomimetikus technológiai megoldások alapjait is nagyon gyakran a kolloidkémiai szintézismódszerekkel kialakított speciális határfelületek, ill. határfelületi jelenségek alkotják. Ennek jól ismert példája az öntisztuló tulajdonságú lótzuszlevél finomszerkezetének mesterséges kialakítása. A növény levelét és virágát a víz és más folyadékok nem nedvesítik, olyan csepp képződik rajtuk, amely nem tapad meg annak felületén, hanem leperreg arról, sőt közben a növényen található szennyeződések is eltávolítja. Ennek megfelelően a hasonló mikrométeres és nanométeres skálán strukturált mesterséges felületek is vízlepergető és öntisztuló tulajdonságokkal bírnak.²² Az öntisztuló felületek egy másik nagy csoportját a katalitikus tulajdonságokkal rendelkező vékonyrétegek képviselik. Ezek preparálásával valamint környezetvédelmi, egészségügyi, mikrobiológiai és orvos biológiai alkalmazási lehetőségeinek felkutatásával munkacsoportunk évek óta foglalkozik.^{23,24} Az ilyen katalitikus bevonatok alkalmazása esetén a megfelelő hullámhosszúságú elektromágneses sugárzás gerjeszteni képes a felületen immobilizált félvezető oxid alapú fotokatalizátor részecskéket (pl. TiO_2 , vagy ZnO), amely hatására reaktív specieszek keletkeznek. Ezek a reaktív gyökök /pl. szuperoxid (O_2^-) hidrogén- peroxid (H_2O_2), vagy hidroxil- gyök ($\cdot HO$)/ megfelelően nagy oxidációs potenciállal rendelkeznek ahhoz, hogy a különböző szerves anyagokat lebontsák. Reaktív tulajdonságaiknak köszönhetően felhasználhatók szennyező

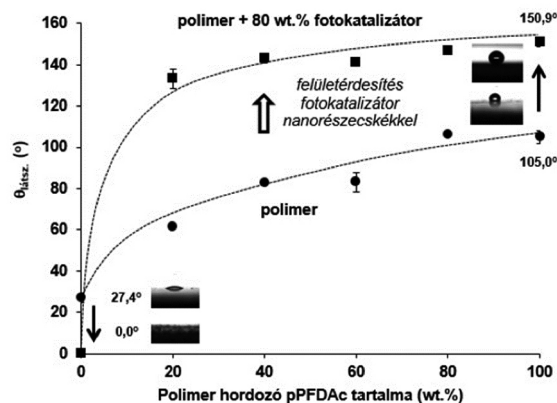
gázok, gőzök és aeroszolok fotodegradációjára valamint felületek fertőtlenítésére egyaránt.²⁴ A katalitikus részecskék felületi immobilizálása polimerekkel alkalmazásával valósítható meg, amely esetben a polimer rögzítő anyag nem kívánt fotodegradációja egy inert lamellás szerkezetű adalékkal jelentős mértékben visszaszorítható. Kutatásaink során bizonyítottuk, hogy az említett kedvező hatáson túlmenően a szerves hidroxipatit lamellák nagyobb diszperzításhoz biztosítanak a TiO₂ fotokatalizátor részecskének, ezáltal a kompozit katalizátor fotokatalitikus hatásfoka jelentős mértékben növekedhet.²⁵

Munkacsoportunkban az öntisztuló felületek és a fotokatalizátorok előnyös tulajdonságát ötvöztük²², olyan rétegek kialakítása során, amelyek egyszerre mutatnak szuperhidrofób és katalitikus tulajdonságokat (8. ábra). Szintézisük során felhasználjuk az őket felépítő mindhárom kolloid rendszer előnyös tulajdonságait. A kis felületi energiával rendelkező *polimer* kötőanyag érdességét látható fényben aktív plazmonikus fotokatalizátor *nanorészecskék* alkalmazásával növeljük. A nagy felületi energiával rendelkező nanorészecskék és a hidrofób polimer társíthatóságát (a részecskék polimer filmben történő eloszlatását) pedig a felületükön adszorbeált *tenzid molekulák* alkalmazásával biztosítottuk. A réteg kialakítása során a primer fotokatalizátor nanorészecskék mikrométeres nagyságrendbe eső aggregátumokat alkotnak (8.a ábra). Így a kialakult bevonat – hasonlóan a természetes eredetű lótszlevél finom struktúrájához- mind mikro- mind nano-szinten strukturált, érdes jellegűt mutatnak.



8. Ábra. A fotoreaktív és szuperhidrofób bifunkciós tulajdonsággal rendelkező hibrid réteg SEM felvételei (a). A metilénkék oldat nem nedvesíti a filmet, még az apoláros vörös színű (szudán IV) festékkoldat szétterül a rétegen (b), majd ezt követően fotodegradációt szenved (c)

A polimer kötőanyag hidrofilitásának változtatásával elérhető, hogy a kialakított fotoreaktív rétegek nedvesedési széles skálán, a szuperhidrofóltól egészen a szuperhidrofób tulajdonságig változzon. A makromolekulás rendszerek jól tervezhető anyagok, szintéziskörülményeik paraméterei által szabályozható tulajdonságokkal ruházhatók fel. A szabályozható nedvesedést például egy hidofil és hidrofób monomer kopolimerizációjával előállított akril- alapú polimer vékonyréteg biztosítja.



9. Ábra. A kopolimer hidrofilitásának hatása a kiindulási polimer filmek, ill. a fotokatalizátor részecskével érdesített hibrid vékonyrétegek nedvesedési tulajdonságaira

A plazmonikus fotokatalizátor részecskék által érdesített hibrid film esetében pedig a felületi érdesség a felület jellegét, azaz nedvesedési tulajdonságait fokozza (9. ábra). A tetszőleges nedvesedési tulajdonságú és egyben fotoreaktív réteg alapú technológiai megoldásokat több ipari partnerrel együtt kutatjuk, az olajipar alkalmazásoktól az ipari és lakossági vízkezelésben való felhasználásig.

Összefoglalás

A Szegedi Tudományegyetemen közel 25 éves múltra visszatekintő Kolloidok és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoport klasszikus kolloid kémiai tudásbázisra építkezve az elmúlt évtizedek során sikeresen folytatott korszerű és eredményes alap- és alkalmazott kutatásokat. Rangos nemzetközi folyóiratokban kerültek bemutatásra a szenzorfejlesztésben alkalmazott polielektrolit, félvezető és agyagásvány alapú filmek és vékonyrétegek, valamint a funkcionizált nemesfém alapú felületek és részecskék és nem utolsósorban a fluoreszcens sajátosságú arany nanoklaszterek. Nemzetközi viszonylatban már rendkívül széles körben alkalmazott mérés technikák megismerése és honosítása, valamint a csoportba integrált különböző tudományterületeken jártas kutatók révén korábban példátlan interdiszciplináris kutatások indulhattak. Ezek eredményei között a receptorok és potenciális hatóanyagok molekuláris léptékű kölcsönhatásának modellezésétől kezdve a fehérje alapú gyógyszerhordozó rendszerek tervezésén és szintéziséen át a proteinek konformáció változásának követéséig számos területen születtek bemutatásra érdemes és a jövőben tovább hasznosítható eredmények. Ipari partnerektől érkező megbízások során a csoport olyan fejlesztésekben vett részt, amelyek egy része az alkalmazott kutatásból kifejlődve a léptéknövelt technológiai teszteken át mára ipari gyakorlattá vált és emellett nemzetközi iparjogi oltalom alatt áll.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az OTKA K116323 pályázat és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült. A szerzők köszönetet mondanak az idézett cikkekben szereplő társszerzők, elsősorban Janóné Ungor Ditta Anita, Deák Ágota és Dr. Varga Noémi közreműködéséért.

11.

Hivatkozások

- Sebők, D.; Szabó, T.; Dékány, I.; *Appl. Surf. Sci.*, **2009**, *255*, 6953–6962. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2009.03.020>
- Sebők, D.; Csapó, E.; Ábrahám, N.; Dékány, I.; *Appl. Surf. Sci.*, **2015**, *333*, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.01.150>
- Sebők, D.; Dékány, I.; *Sensor. Actuat. B-Chem.*, **2015**, *206*, 435–442. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.09.087>
- Sebők, D.; Janovák, L.; Kovács, D.; Sági, A.; Dobó, D.G.; Kukovecz, Á.; Kónya, Z.; Dékány, I.; *Sensor. Actuat. B-Chem.*, **2017**, *243*, 1205–1213. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.12.097>
- Juhász, Á.; Tabajdi, R.; Dékány, I.; Csapó, E.; *J Surfact Deterg.*, **2017**, *21*, x-x. <https://doi.org/10.1007/s11743-017-2025-x>
- Varga, N.; Benkő, M.; Sebők, D.; Bohus, G.; Janovák, L.; Dékány, I.; *Microporous Mesoporous Mater.*, **2015**, *213*, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.02.008>
- Benkő, M.; Varga, N.; Sebők, D.; Bohus, G.; Juhász, Á.; Dékány, I.; *Colloids Surf. B.*, **2015**, *130*, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.04.018>
- Csapó, E.; Juhász, Á.; Varga, N.; Sebők, D.; Hornok, V.; Janovák, L.; Dékány, I.; *Colloids Surf. A.*, **2016**, *504*, 471–478. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.05.090>
- Varga, N.; Csapó, E.; Majláth, Z.; Ilisz, I.; Krizbai, I.A.; Wilhelm, I.; Knapp, L.; Toldi, J.; Vécsei, L.; Dékány, I.; *Eur. J. Pharmac. Sci.*, **2016**, *86*, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.02.012>
- Csapó, E.; Majláth, Z.; Juhász, Á.; Roósz, B.; Hetényi, A.; Tóth, G.K.; Tajti, J.; Vécsei, L.; Dékány, I.; *Colloids Surf. B.*, **2014**, *123*, 924–929. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.10.046>
- Csapó, E.; Bogár, F.; Juhász, Á.; Sebők, D.; Szolomájer, J.; Tóth, G.K.; Majláth, Z.; Vécsei, L.; Dékány, I.; *Colloids Surf. B.*, **2015**, *133*, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.04.044>
- Juhász, Á.; Csapó, E.; Ungor, D.; Tóth, G.K.; Vécsei, L.; Dékány, I.; *J. Phys. Chem. B.*, **2016**, *120* (32), 7844–7850. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b05682>
- Juhász, Á.; Csapó, E.; Vécsei, L.; Dékány, I.; *Periodica Polytech., Chem.*; **2017**, *61* (1), 3–9. <https://doi.org/10.3311/PPch.10185>
- Csapó, E.; Patakfalvi, R.; Hornok, V.; Tóth, L.T.; Sipos, Á.; Szalai, A.; Csete, M.; Dékány, I.; *Colloids Surf. B.*, **2012**, *98*, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.036>
- Csapó, E.; Sebők, D.; Babić, J.M.; Šupljika, F.; Bohus, G.; Dékány, I.; Kallay, N.; Preočanin, T.; *J. Dispersion Sci. Technol.*, **2014**, *35* (6), 815–825. <https://doi.org/10.1080/01932691.2013.817314>
- Csapó, E.; Ungor, D.; Juhász, Á.; Tóth, G.K.; Dékány, I.; *Colloids Surf. A.*, **2016**, *511*, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.10.003>
- Yang, Y.Y.; Csapó, E.; Zhang, Y.L.; Süßmann, F.; Stebbings, S.L.; Duan, X.M.; Zhao, Z.S.; Dékány, I.; Kling, M.F.; *Plasmonics*; **2012**, *7* (1), 99–106. <https://doi.org/10.1007/s11468-011-9281-9>
- Csapó, E.; Oszkó, A.; Varga, E.; Juhász, Á.; Buzás, N.; Körösi, L.; Majzik, A.; Dékány, I.; *Colloids Surf. A.*, **2016**, *415*, 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.09.005>
- Csapó, E.; Ungor, D.; Kele, Z.; Baranyai, P.; Deák, A.; Juhász, Á.; Janovák, L.; Dékány, I.; *Colloids Surf. A.*, **2017**, *532* (5), 601–608. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.047>
- Ungor, D.; Csapó, E.; Kismárton, B.; Juhász, Á.; Dékány, I.; *Colloids Surf. B.*, **2017**, *155*, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.04.013>
- Harmati, M.; Tarnai, Zs.; Decsi, G.; Kormondi, S.; Szegletes, Z.; Janovák, L.; Dékány, I.; Saydam, O.; Gyukity-Sebestyen, E.; Dobra, G.; Nagy, I.; Nagy, K.; Buzas, K.; *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **2017**, *46* (4), 259–266. <https://doi.org/10.1111/jop.12486>
- Deák, Á.; Janovák, L.; Csapó, E.; Ungor, D.; Pálkó, I.; Puskás, S.; Ördög, T.; Ricza, T.; Dékány, I.; *Applied Surface Science*, **2016**, *389*, 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.07.127>
- Veres, Á.; Rica, T.; Janovák, L.; Dömök, M.; Buzas, N.; Zöllmer, V.; Seemann, T.; Richardt, A.; Dékány, I.; *Catalysis Today*, **2012**, *181*, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.05.028>
- Tallósy, Sz. P.; Janovák, L.; Ménesi, J.; Nagy, E.; Juhász, Á.; Balázs, L.; Deme, I.; Buzás, N.; Dékány, I.; *Environmental Science and Pollution Research*, **2014**, *21* (19), 11155–11167. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2568-6>
- Janovák, L.; Deák, Á.; Tallósy, Sz.P.; Sebők, D.; Csapó, E.; Bohinc, K.; Abram, A.; Pálkó, I.; Dékány, I.; *Surface & Coatings Technology*, **2017**, *326*, 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2017.07.072>

Application of nanostructured materials in sensor development, oilfield chemistry, drug discovery and heterogeneous catalysis

Protein-biomolecule/drug molecule interactions play a determinant role in biological systems. Detailed quantitative, kinetic and thermodynamic characterization of these biomolecular interactions may decisively contribute to the modern pharmaceutical developments. Numerous different analysis are available that can be used to monitor and quantify these bindings. However the radio-labelled assays for labelling of either the protein or the biomolecule are fast and reproducible techniques, their major disadvantages are that they are hazardous to human health; produce radioactive waste and require special laboratory conditions. This has led to the development of “label-free” assays based on optical (e.g. colorimetric, fluorescence or chemo-/bioluminescence) methods. The well-known two-dimensional (2D) sensor

techniques especially the surface plasmon resonance (SPR), optical waveguide lightmode spectroscopy (OWLS), the quartz crystal microbalance (QCM) or the polarized reflectometric interference spectroscopy (PRiFS) are capable of real-time monitoring of these interactions without the use of labels. However, numerous research group utilize the SPR technique to investigate biomolecular interactions in real time but only a few articles give substantive information about the temperature-dependency of the biomolecular interactions. Investigation of temperature-dependent adsorption phenomena at solid/liquid interface permits the determination of thermodynamic state functions (G , H° , S°) of the interaction. The knowledge of these classic physical-chemical parameters is crucial for drug

development. In previous work we successfully combined the beneficial sensing properties of mesoporous silica materials and reflectometric interference technique to construct a highly sensitive ethanol sensor operating at room temperature. The three types of hybrid thin films, namely ZnO₂/polyelectrolyte (PAA), ZnO₂/mesoporous silica foam (SF) and a mixed, ZnO₂/PAA/ZnO₂/SF structures were subjected to sensorial tests in the gas phase. We showed that the detection limit of the sensor is sub-ppm (<500 ppb), but only the mixed (ZnO₂/PAA/ZnO₂/SF) nanostructure showed linear sensitivity in the 0.4-11.9 ppm range without response drift, while both the response time and selectivity remain reasonable good. Besides the investigations of solid/gas interfaces, the molecular interactions between different glutamate receptor model peptides (GluR1201-230, GluR1231-259 and GluR1270-300) and kynurenic acid (KYNA) have also been studied by SPR experiments at solid/liquid interfaces. The studied system is specifically relevant in the neuroscience. Understanding the exact molecular mechanism of the action of KYNA on AMPARs might promote future drug development for the therapeutic management of these disorders. We established that the binding of kynurenic acid on peptide-functionalized gold surface is fully reversible. We measured the reversible bonded amount of KYNA molecules on different peptide-modified gold surface at different temperatures under physiological conditions. Because of the reversible interaction between KYNA and subunits of AMPA receptor the heat of sorption/binding values for KYNA at constant surface loading can be quantitatively determined. The registered sensorgrams were fitted by different kinetic model in order to provide important kinetic parameters of the KYNA binding on peptide surface. Besides the experimental characterization of the receptor-ligand systems the underlying molecular mechanism can be investigated using the methods of computational molecular modelling. On the other hand the above mentioned SPR techniques have been used to provide important information for the design of drug molecules-containing core-shell type nanocarrier composite systems as well. These core-shell nanoparticles (CSNPs) are widely used for therapy and diagnosis to deliver a drug in the right place at the right time in the adequate concentration.

The main biological requirements for the synthesis of CSNPs: utilization of biodegradable and biocompatible materials without immunogenic and thrombogenic features. The suitable CSNPs have a diameter below 100 nm and are stable in blood during prolonged circulation time. We have prepared different nanocarrier composite systems using albumin protein or inorganic silica and biocompatible polymers in order to encapsulate different neurotransmitter and non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) drug molecules such as kynurenic acid and ibuprofen. For neurotransmitter-containing carrier systems the key question is the successful penetration of the nanocomposite across the blood brain barrier (BBB). Many potential therapeutic agent using in biological systems are limited namely they can't get through the BBB, this owing to their properties, for examples size, lipophilicity, charge, etc. This barrier could be eliminated by chemical modifications, interactions with other molecules or application of composites. Novel, carrier-systems in nanoscale may promote the drug delivery into the brain which give the possibility to treat the neurological disorders. For this purpose we have synthesized one-layered core-shell nanocomposite for delivery of kynurenic acid. Based on the results of in vitro and in vivo experiments this nanocarrier system may be the future of brain drug development. We submitted a patent for this core-shell nanocomposite since this is able to deliver different drug molecules, especially neurotransmitters into the central nervous system (CNS).

Novel, plasmonic gold nanoparticles and sub-nanometer sized fluorescence gold nanoclusters have also been synthesized using biocompatible preparation method to visualize the delivery of drug candidates-containing nanocomposites and for following the structural and conformation change of proteins due to the binding of particles and clusters to the ligand or drug molecules. Chitosan- and BSA-based nanocomposites have been successfully labelled with blue-emitting Au/His nanohybrid system. Moreover, the synthesized gold nanoclusters (adenosine-monophosphate (AMP)-stabilized red-emitting clusters) have been utilized for the development of selective sensor for detection of Fe³⁺-ions in aqueous solutions.

A mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR) alkalmazása a kolloidok fizikai kémiai jellemzésére

KÉRI Mónika, NAGY Zoltán, NOVÁK Levente, NYUL Dávid és BÁNYAI István*

Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1. Debrecen, Magyarország

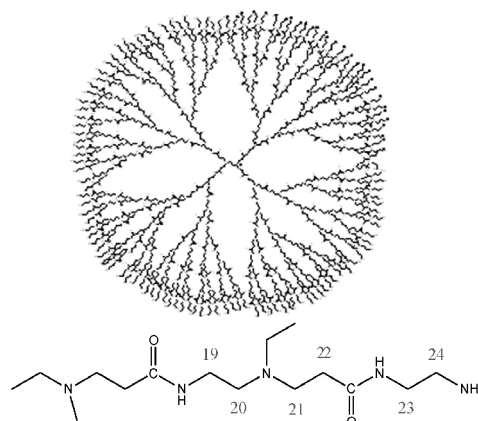
1. Bevezetés

A kolloidok fizikai kémiája nem csak önmagában érdekes, hanem a fizikai kémia általános fejlődéséhez is nagymértékben hozzájárult¹. A nagyműszeres szerkezetvizsgáló módszerek, mint például a mágneses magrezonancia (NMR), a nanotechnológia viharos gyorsaságú megjelenésével a kolloidok fizikai-kémiájában is gyorsan teret hódítottak². A nagyfelbontású NMR alkalmazásával elsősorban a különböző fehérjék szerkezetvizsgálatában értek el alapvető eredményeket. E területen hazánkban több műhely is a nemzetközi élvonalhoz tartozik.³⁻⁶ A klasszikus diszperziós kolloidok és nanorészecskék vizsgálatában az NMR alkalmazások még csak az utóbbi évtizedekben kezdődtek.⁷⁻⁹ A Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén, illetve az előd Kolloid- és Környezetkémiai Tanszéken mintegy tíz éve indultak meg az ilyen irányú kutatások.¹⁰ Ezek sem elsősorban a nagyfelbontású korrelációs ¹H, ¹³C egy- és kétdimenziós NMR vizsgálatok voltak, bár ezek sem hiányoznak az eszköztárunkból^{11,12}, hanem a kevésbé alkalmazott dinamikus NMR mérések, úgymint diffúziometria és relaxometria, valamint a reneszánszát élő NMR-krioporozimetria.

E dolgozatban az utóbbi tíz év néhány eredményét mutatjuk be, elsősorban az NMR alkalmazása szempontjából. Ennek oka az, hogy a módszer még kevésbé terjedt el az egyébként világszínvonalú magyar kolloidkémában, nanotechnológiában és a kapcsolódó anyagtudományi kutatásokban. Célunk az, hogy az ezen a területen dolgozó tudományos közösség számára megmutassuk a módszer teljesítőképességét, illetve a hazai NMR spektroszkópikusok számára ízelítőt adjunk, hogy milyen lehetőségek vannak számukra a nanotudományokban.^{2,13}

Bemutató modellrendszerként döntően a poli-amido-amin dendrimereket választottuk, leggyakrabban azok ötödik generációját. (G5_PAMAM.NH₂). Ezek szimmetrikus, közel gömb alakú, monodiszperz makromolekulák, a G5_PAMAM.NH₂ ötödik generációs alapmolekula moláris tömege 28 kDa. Az 1. ábrán ennek egyszerűsített szerkezeti képlete, és kiterített vázlata látható. Fontos tulajdonsága, hogy a reaktív NH₂ végcsoportok könnyen funkcionálizálhatók, például karboxil csoportokkal, ami nanoméretű kelátképzők előállítását teszi lehetővé. Amennyiben a nem funkcionálizált amino végcsoportokat szubsztituálják, például metilezik, akkor a dendrimerek toxikus hatása megszüntethető.¹⁴ Hátrányuk a

viszonylagos drágaságuk és - elsősorban a nagyobb generációknál - a reprodukálható előállításuk nehézsége.¹⁵



1. ábra Egy PAMAM dendrimer síkban kiterített vázlatos szerkezeti képlete (felső ábra). A G5_PAMAM.NH₂ dendrimer végcsoportja az etilén-diamin maghoz kapcsolódó ötször ismétlődő egységekkel (alsó ábra).

2. Kísérleti rész: az NMR módszerek rövid ismertetése

2.1. Az NMR diffúziometria

Az NMR diffúziometria (PGSE-NMR vagy kétdimenziós változata, a DOSY) a molekulák vagy részecskék hőmozgásának sebességét méri.¹⁶ A z-irányú mágneses gradiens impulzusok kiadására képes NMR-készülékek és mérőfejek megjelenésével, valamint a vonatkozó mérőprogramok kifejlesztésével ez a módszer a diffúziós együtthatók meghatározásának egyik alapvető módszerévé vált¹⁷. Ahhoz, hogy egy molekula vagy részecske diffúzióját tanulmányozhassuk, a részecskének egy jól mérhető NMR-aktív magot kell tartalmaznia. A diffúziósebesség méréshez fontos a viszonylag nagy érzékenység és a hosszú relaxációs idő.

A módszer elve röviden a következő. Az NMR-cső hossz tengelye mentén (z-irány) rövid ideig (néhány ms) létrehozunk egy viszonylag nagy mágneses tér gradienst (a szokásos maximum érték 50 Gauss/cm). Ennek a következménye az, hogy az azonos részecskék kémiai eltolódása (mágneses momentumának precessziós frekvenciája) attól fog függeni, hogy éppen hol tartózkodnak az NMR cső hossz tengelye mentén. A gerjesztő impulzussorozat megszűnése után a relaxáció sebessége pedig két tényezőtől adódik össze: a valódi relaxációból és a csere folyamatokból származó sebességtöbbletből. Itt a

* Bányai István. Tel.: +36 52 512900/ 22384, e-mail: banyai.istvan@science.unideb.hu

cserefolyamat pedig nem más, mint a részecskék Brown-mozgásából származó z -tengely menti helycsere. Az így kialakult megnövekedett relaxációsebességet a mért jel intenzitásának csökkenéséből számolhatjuk ki a következő egyenlet segítségével:

$$I = I_0 \exp\left(-\frac{\tau_1}{\tau_2} - \frac{\tau_2}{\tau_1}\right) \exp\left[-\gamma^2 g^2 D \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)\right] \quad (1)$$

Ahol τ_1 az idő, amely alatt csak transzverzális relaxáció történik, τ_2 amely során longitudinális relaxáció és a cserefolyamat (Brown-mozgás) következik be míg Δ a z -irányú gradiens impulzus időtartama. $\Delta = 2\tau_1 + \tau_2$, azaz az ún. diffúzió idő, amely alatt a cserefolyamat, azaz a Brown-mozgás történik és befolyásolja a jelintenzitást. A mérés során a g gradiens térerősséget fokozatosan növelve mérjük a jelintenzitást, majd a γ giromágneses együttható értékét ismerve a D diffúziós együttható a legkisebb négyzetek módszerével kiszámítható¹⁶. Az angol nyelvű szakirodalom gyakran „self-diffusion”-nak nevezi a folyamatot, a magyar szaknyelvben a saját diffúzió használatos. A mi javaslatunk a Brown-mozgás megtartása, vagy reverzibilis diffúzió kifejezés használata, mivel a rendszerben kémiai potenciálkülönbség nincsen.

2.2. NMR relaxometria

Az NMR relaxometria a relaxációs idő mérésén alapul. Az NMR relaxációs mechanizmusok sokfélék, de ezek közül a legtöbb esetben, nem kvadrupólus magok esetén, az ún. dipoláris relaxáció határozza meg a gerjesztett állapot megszűnésének sebességét. Ebben szerepet játszanak a környezet mágneses és dielektromos tulajdonságai, a környezeti mágneses fluktuáció frekvenciája és annak viszonya a gerjesztett magot tartalmazó molekula nem transzlációs mozgásának frekvenciájához. Ez utóbbit a rotációs korrelációs idővel jellemezzük, ami egy radiánnyi fordulat ideje. Ez kapcsolatos a molekula mozgási szabadsági fokaiival, illetve méretével. Minél lassabb a molekula mozgása annál gyorsabb mind a transzverzális, mind a longitudinális relaxáció. Ezt a tényt mi elsősorban a porózus szilárd testek vizsgálatára használjuk ki. Az alkalmazás igen jól működik kislebontású NMR készülékeken is¹⁸. Ezek a viszonylag olcsó relaxométerek igen hatékonyan alkalmazhatóak például pórusméret meghatározására. E munkánkban jelentős szakmai és szoftvertámogatást kaptunk Ioan Ardelean professzortól a kolozsvári Műszaki Egyetemről, aki a kisterű NMR nemzetközileg elismert szakértője, és az alkalmazásáról számos közleményt publikált¹⁹⁻²¹. A relaxáció sebességét hagyományosan a T_1 és T_2 longitudinális és transzverzális relaxációs időállandókkal jellemzik, amelyek a relaxáció elsőrendű sebességi koefficienseinek reciprok értékei.

2.3. NMR kriporozimetria

A kriporozimetria elve régóta ismert a fizikai kémiában. Az ún. Gibbs-Thomson egyenlet írja le azt, hogy zárt térben folyadékok fázisátmeneti hőmérséklete hogyan függ a tér méretétől. Például olvadás esetében:

$$\Delta T = (T_e - T_0) = -\frac{V_M \gamma_{sl} T_0 A_s}{\Delta H V_s} = -K_c \frac{A_s}{V_s} \quad (2)$$

A (2) egyenletben bal oldalon az olvadáspont-csökkenés szerepel. A jobb oldalon a folyadék moláris térfogata (V_M), a folyadék-szilárd határfelületi feszültség (γ_{sl}), az olvadáspont nagy térben (T_0), az olvadáshő (ΔH) és a felület-térfogat arány szerepel (A_s/V_s). Látható, hogy ez utóbbi mikor kicsi, azaz a zárt tér nagy, akkor az olvadáspont-csökkenés zérushoz tart. Az említett fizikai-kémiai paramétereket a K_c kriporozimetriás állandóban gyűjtötték össze, majd kísérleti adatok alapján módosították adott rendszerekre.

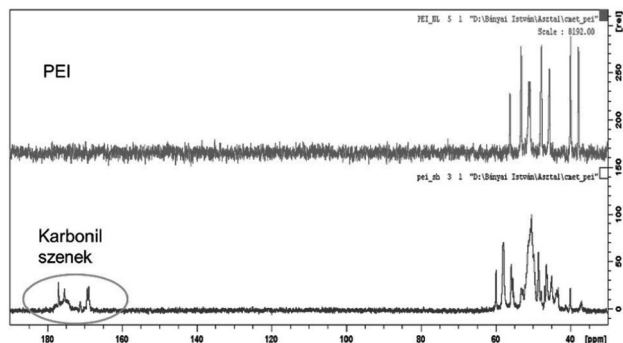
Az NMR spektroszkópia ennek a régi módszernek a reneszánszát hozta, ugyanis a szilárd (megfagyott) fázis megfelelő mérési módszerrel (spin-ekho) nem ad jelet^{22,23}. Ha tehát egy porózus anyagot tartalmazó, oldószerrel telített mintát megfagyasztunk, akkor az oldószer NMR-jele a gyors relaxációja miatt nem látható. Ha részben megolvad, akkor viszont kvantitatívan mérhető az olvadt rész mennyisége. Ez azt jelenti, hogy lépésenként emelve a fagyott minta hőmérsékletét észlelni tudjuk először a kisebb pórusokban megjelenő olvadt folyadék mennyiségét, a hőmérsékletből pedig az A_s/V_s arányt számíthatjuk ki, ami például gömb esetében $3/r$ azaz a pórus sugarával van összefüggésben ((2) egyenlet). A módszer érdekessége, értéke még az, hogy a fagyás- és az olvadásgörbéken bizonyos esetekben hiszterézis észlelhető, amiből a pórus geometriájára tudunk következtetni. A számítások szerint a ΔT_f fagyáspont-csökkenés viszonya ΔT_m olvadáspont-csökkenéshez a geometriára utal. Ha az arányuk $3/2$, akkor a pórus gömb ha 2 , akkor hengeres, ha nincs olvadáspont-csökkenés de van fagyáspontcsökkenés, akkor rés alakú a pórus²².

3. Példák az NMR alkalmazásokra a kolloidok vizsgálatában

3.1. Nagyfelbontású NMR

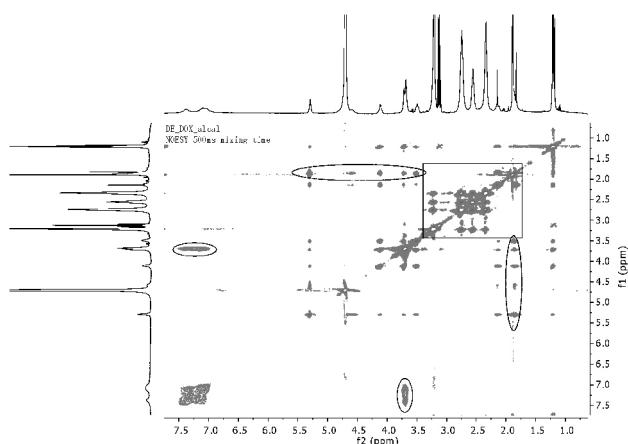
Mivel a PAMAM dendrimerek elég drágák, gyakran felmerül az igény, hogy hasonló tulajdonságú olcsóbb polimerekkel helyettesítsük őket. A nagyfelbontású 1D és 2D NMR spektroszkópiát elsősorban a szerves makromolekulás kolloidok módosítása sikerességének megállapítására alkalmaztuk. Példánkban elágazó polietilén-imin (PEI) funkcionálisítását végeztük monoklór-ecetsavval makromolekulás dendrimerszerű kelátképző nanorészecskék előállításának céljából (CM-PEI). A szintézis hatékonyságát több módszerrel, így pH-potenciometriával és kromatográfiásan is ellenőriztük, de leghatékonyabbnak a kvantitatív ^{13}C -NMR bizonyult. Azt használtuk ki, hogy a különböző kötési állapotú szerek kémiai eltolódása nagymértékben különbözik, így a karbonil csoportok jelei jól elkülönülten tűnnek fel a spektrumban. A 2. ábrán a kiindulási anyag és a termék ^{13}C -NMR spektrumát mutatjuk, amiből kiderül, hogy a bevitt COOH csoportok száma (és a vele együtt bevitt CH_2 csoportoké is) egyszerű integrálással nyerhető. Természetesen a módszernek további előnye, hogy a kapott vegyület tisztasága, és amint arra a 3.2. alfejezetben kitérünk, a molekula mérete is gyorsan meghatározható a diffúziós együtthatójának mérése alapján.

A CM-PEI ígéretes ligandumnak látszik például a lantanoidák vagy mangán(II)-ionok koordinációjára, így MRI kontrasztanyagok fejlesztésére. Eddigi eredményeink arra utalnak, hogy átmeneti fémekkel is nagy stabilitású komplexet képez.



2. ábra. A funkcionizált (alsó, CM-PEI) és a nem funkcionizált PEI ^{13}C -NMR spektrumai.

A kétdimenziós NMR technikák is hasznosak, az alkalmazásuk hasonló a szerves kémiai rutin alkalmazásokhoz, azonban mindig figyelembe kell venni a makromolekulákra, nagy részecskékre jellemző rövid relaxációs időket. Érdekes példát mutat a 3. ábra, amikor doxorubicin lép kölcsönhatásba ötödik generációs poli-amidoamin dendrimerrel (G5_PAMAM). Egyértelműnek látszott, hogy a gyógyszer sikeres becsomagolását úgy igazolhatjuk, hogy korrelációt mutatunk ki a doxorubicin és a G5_PAMAM NMR jelei között. A kétdimenziós (2D) nukleáris Overhauser-hatás spektrumban (NOESY), amely térbeli közelséget mutatja, nem láthatunk ugyanakkor keresztcsúcot a doxorubicin és a dendrimer jelei között, csak a doxorubicin saját protonjai között. (3. ábra) A keresztcsúcsok fázisa a doxorubicin saját jelei között azonban megegyezik a diagonális csúcsok fázisával, ami a nagymolekulák sajátja. Így tudtuk igazolni a hatóanyag kapszulázását, azaz, hogy részévé vált a makromolekulának, de azt nem, hogy mely dendrimer részekhez kapcsolódik másodlagos kötésekkel a hatóanyag kismolekulája²⁴.



3. ábra. A doxorubicin és G5_PAMAM dendrimer ^1H 2D-NOESY spektruma. Négyzettel jelölve a dendrimer korrelációs területe, ellipszisszel pedig a doxorubicin aromás jelei közötti keresztcsúcs.

A 3. ábrán érdekességként szaggatott ellipszisszel olyan keresztcsúcsokat jelöltünk, amelyek a dendrimer és a doxorubicin protonjai közötti korrelációt mutatnak első látásra. Részletesebb vizsgálataink azt mutatták, hogy ezek kizárólagosan a doxorubicinhez tartoznak, csak a dendrimer jelei átfedték a doxorubicin jeleit. Ez egyúttal arra inti a felhasználót, hogy a 2D NMR spektrumok elemzését nagy óvatossággal kell végezni.

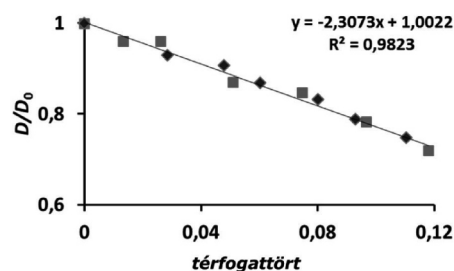
^{13}C -NMR technikával sikerült a cellulóz különböző elkülönített frakcióit is azonosítani, amelyeket izotópos kormeghatározáshoz alkalmaznak²⁵.

3.2. NMR diffúziometria alkalmazásai

Az NMR diffúziometria rendkívüli előnye, hogy gyakorlatilag minden mérhető NMR-magot tartalmazó részecske vagy molekula diffúziós együtthatója meghatározható. Például a nátrium-dodecil-szulfát oldatában, ^1H -NMR segítségével az oldószer és a micella, míg ^{23}Na -NMR mérésekkel a Na^+ ellenion diffúzió együtthatója is mérhető. Ezeknek az adatoknak az összevetéséből a rendszer fizikai-kémiai tulajdonságairól érdekes információk nyerhetők. Ebben a rendszerben mérve a dodecil-szulfát anion és a víz diffúziósebességét, meg tudtuk határozni a micella körüli vízréteg vastagságát¹⁰. A diffúzió NMR-technikával megadott értékek összhangban voltak más adatokkal és más technikák, például a kisszögű neutronszerzés eredményeivel²⁶.

3.2.1. PAMAM dendrimerek mérete, asszociációja és hidratációja

A diffúziós együttható az Einstein-Stokes egyenlet értelmében egyértelmű kapcsolatban van a diffundáló részecskék méretével, amennyiben a részecskék gömb alakúak, és egymás mozgását ütközés vagy egyéb kölcsönhatás révén nem befolyásolják. A poli-amido-amin (PAMAM) dendrimerek az irodalom szerint az első feltételt teljesítik, a második feltételt pedig úgy érhetjük el, hogy meghatározzuk a diffúziós együtthatókat a koncentráció függvényében és zérus koncentrációra extrapoláljuk. Természetesen vizes oldatban a dendrimerek hidratálódnak, aminek természetére pedig a víz (D_2O) diffúziósebességének koncentrációfüggéséből következtethetünk, mert ^1H -NMR-rel mindkét molekula diffúziója követhető. A D_2O diffúziója a HOD maradék jelen mérhető. A 4. ábra mutatja az NH_2 végcsoportú G5_PAMAM.NH₂ és a karboxilezett G5_PAMAM.NHCO (CH_2COOH) dendrimerek diffúziós együtthatóinak koncentrációfüggését²⁷.



4. ábra A G5_PAMAM.NH₂ (négyzet) és karboxil csoporttal módosított változata (rombusz) relatív diffúziós együtthatóinak függése a dendrimer térfogattörtjétől.

A zérus koncentrációra extrapolált diffúziós együtthatóból a G5_PAMAM.NH₂ dendrimer átmérője 6,1 nm-nek adódott, lényegesen nagyobbak, mint amit más módszerrel becsültek. A térfogattört függvényében ábrázolva a dendrimer diffúziós együtthatóit a kapott egyenes meredeksége -2,3 volt, aminek a merev, gömb alakú kolloidokra elméleti alapon -2,2 kell lennie (4. ábra).²⁸ Azaz meglepő módon saját pH-jukon (pH 10) a G5_PAMAM.NH₂ dendrimer molekulák alap és karboxilátal funkcionált változatai egymással gyakorlatilag más kölcsönhatást, mint a rugalmas ütközést nem mutatnak, tehát az ideális diszperziós (liofo) kolloidokhoz hasonlóan viselkednek. Ennek okát a nagymértékű hidratációban láttuk²⁷. A víz diffúziós együtthatójának koncentrációfüggését pedig úgy értelmeztük, hogy vannak víz (D₂O) molekulák, amelyek a dendrimerrel együtt diffundálnak, mások pedig szabadon mozognak. Mivel csak egy vízjelünk volt az NMR spektrumban, így a modellben azt is feltettük, hogy a cserefolyamat a dendrimerben lévő víz és a szabad víz között gyors az NMR kémiai eltolódás időskálán. Ebből az egyszerű modellből a dendrimer víztartalma 3600 mol/mol-nak adódott, méghozzá úgy, hogy megokoltuk, hogy a dendrimer a vízre nézve tökéletesen átjárható. Az ilyen módon meghatározott hidratációs szám pontos definíciója: *azoknak a vízmolekuláknak a száma, amelyek a makromolekulával egy dinamikai egységet képviselnek, de a diffúzió időskáláján gyorsan cserélődnek a tömbfázissal.* Ennek a számnak a realitását más módon, NMR krioprozimetriával is bizonyítottuk¹². Szintén diffúziometriai segítségével bizonyítottuk, hogy a foszfát puffer alkalmazása megváltoztatja a makromolekulás kolloidok viselkedését specifikus kölcsönhatások révén²⁹.

3.3. Kisterű NMR-relaxometria

Az NMR relaxometria a relaxációs idő mérése alapján következtet a rendszerben molekulák részecskék méretére, szerkezetére és a közeggel való kölcsönhatásra. Mind a nagyfelbontású és kislebontású változata alkalmas a kolloid rendszerek vizsgálatára. Mi elsősorban a porózus rendszerek tanulmányozására alkalmazzuk. A nagyterű, vagy nagyfelbontású NMR-rel szemben előny az olcsósága és olcsóbb üzemeltetése. Természetesen hátránya a kisebb érzékenység, így elsősorban az oldószer sajátosságait lehet vele követni. A kiértékelés komplikáltabb, de megjegyzendő, hogy az NMR hőskorában a matematikai alapokat már kidolgozták. Intézetünkben két Bruker MQ20 MiniSpec relaxométer üzemel, amelyek a rezonancia frekvenciája mindössze 20 MHz. Az egyik gradiens mérőfejjel és egységgel van felszerelve, így az oldószer relaxációsebessége mellett még a diffúzió mérésére is alkalmas.

A transzverzális relaxációs időt az ún. CPMG (*Carr, Purcell, Meiboom és Gill*) impulzus szekvenciával mértük. Ekkor ún. spin ekho jeleket generálunk, és mérjük azoknak az intenzitáscsökkenését az ekhoidó függvényében. A szokásos eljárás az, hogy multi-exponenciális függvényt illesztünk a csökkenő görbére, annyi elemből állót, amennyi relaxációs idejű részecske van a rendszerben:

$$I(t) = I_{\infty} + \left(\sum_{i=1}^n I_i e^{-t/T_{2i}} \right) \quad (3)$$

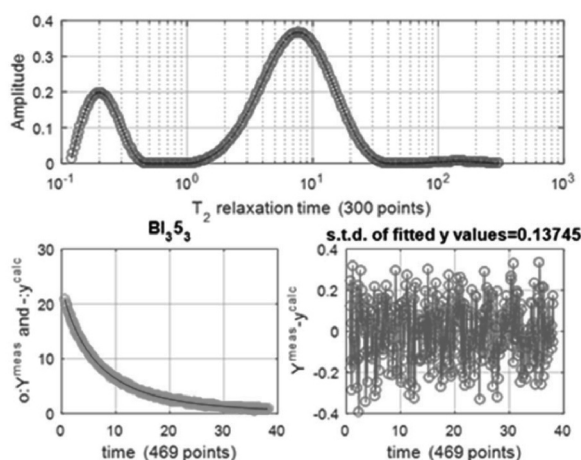
A szilikagél esetében a víz lehet a határfelületen, ahhoz közel, attól távolabb, és kis pórusokba zárva. Ha a diffúzió elég gyors ahhoz, hogy a diffúzió ideje alatt a felületi, a felület közeli és a megtelt pórusokban lévő vízmolekulák átkerüljenek egyik pozícióból a másikba, akkor egy átlagos relaxációs időt mérünk, azaz a (3) egyenletben $n=1$. A leggyakrabban a két helyi modellel írják le a rendszereket, amelyet a (4) egyenlet fejez ki^{18,30}:

$$\frac{1}{T_2} = \frac{V_s}{V} \frac{1}{T_{2s}} + \frac{V_b}{V} \frac{1}{T_{2b}} \quad (4)$$

A mért relaxációs idő a felületi (s) és a tömbfázisbeli relaxációs idők (b) térfogattört szerinti átlaga. Ha a pórusok között az oldószer csere lassú, akkor több átlagos relaxációs időpárt (s és b) mérhetünk, amelyek aránya a pórusmérettel kapcsolatba hozható ((5) egyenlet). A kiértékelés során nehézséget okoz, hogy a multiexponenciális illesztés nagyon gyengén kondicionált feladat³¹. Ennek alternatívája a kifejezetten erre a rendszerekre kifejlesztett Laplace-inverziónál módszere, amely esetében nem kell előre megadni az illesztendő exponenciális tagok számát³². Lényege, hogy először a mért intenzitást relaxációs időre, mint független változóra skálazzuk át:

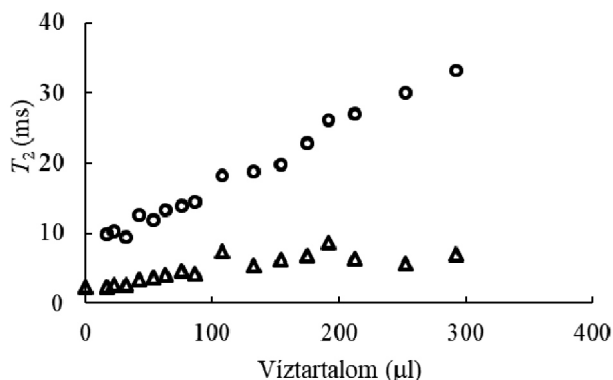
$$I(t) = I_{\infty} + \int_0^{\infty} T_2 I(T_2) e^{-\frac{1}{T_2} t} dT_2 \quad (5)$$

Ezt követően megadjuk a relaxációs idő racionális minimumát és maximumát és több száz pontra osztjuk ezt az intervallumot, mindegyikhez egy-egy relaxációs időállandót rendelve. Ezekhez kiszámítjuk az exponenciális függvény értékét, majd pedig a legkisebb négyzetek módszerével megkeressük az $I(T_2)$ eloszlásfüggvényt, azaz a pre-exponenciális tényezőket. Tipikus számítási eredményt mutat az 5. ábra. Látható, hogy a mutatott aránynál kétféle relaxációsebességű vízmolekula található a szilikában.



5. ábra Tipikus illesztési eredmény a multi-exponenciális relaxáció esetében, a MERA program kimeneti képe. Felül a kétféle relaxáció-eloszlást láthatjuk, alul a bal oldali képen az illeszkedés jószágát, a jobboldali képen pedig a százalékos eltéréseket pontonként. (32 1 víz/ 344 mg szilika)

A 6. ábrán mutatjuk be a víz transzverzális relaxációs idejének változását a koncentráció függvényében egy Kieszelgel 60 jelzésű szilikagél rendszerben a vízmennyiség függvényében. Az 6. ábrából a következő információkhoz juthatunk. A szilikagél pórusaiban a víz kezdetben adszorbeálódik a felületen. A formálisan nulla hozzáadott víztartalom esetén a levegőből adszorbeált víz relaxációs idejét mértük (2,4 ms).



6. ábra A 344 mg Kieszelgel 60-ba juttatott víz relaxációs idejének változása a hozzáadott vízmennyiség függvényében. A két pontsorozat kétféle víz jelenlétét jelzi.

A rövidebb relaxációs idő 25 l víz adagolásáig állandó, azaz adszorpció történik, majd enyhén növekszik, ami többretegű adszorpcióra utal, ezután 100 l-től nem változik. Ez a víz nincs kapcsolatban a pórusvízzel, és aránya gyakorlatilag lecsökken a kezdeti 80-90 %-ról 2-5 %-ra a növekvő vízmennyiséggel. A hosszabb relaxációs idejű víz először csak néhány %-ban jelenik meg. A víz relaxációs idejének növekedése 100 l-ig arra utal, hogy a pórusok sarkaiban ún. „tócsákat” képez. E tócsák növekednek, ami a relaxációs idő növekedésével jár, mert több lesz a vele kapcsolatban lévő tömbfázishoz hasonlós víz. Az állandósult relaxációs idő 100 és 180 l között arra utal, hogy megtelnek a jól definiált pórusok, és csak azok száma gyarapszik. Ezt követően a Kieszelgel 60 szemcséi közötti vizet mérjük. A pórusméret kiszámítása Allen és munkatársai szerint a következő módon történhet^{18,30}:

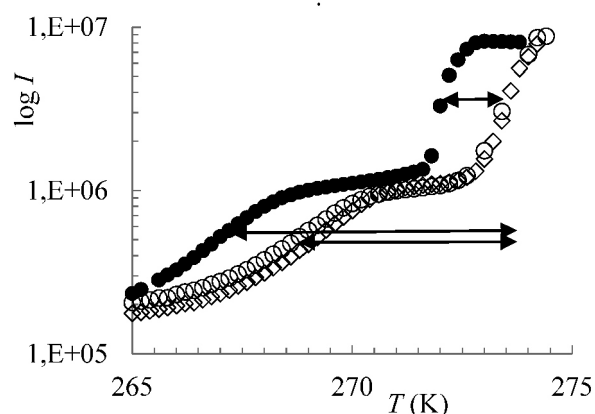
$$\rho = \left\{ 1 - \left[\frac{\left(\frac{T_{2s}}{T_2} - 1 \right)}{\left(\frac{T_{2s}}{T_{2b}} - 1 \right)} \right]^{1/3} \right\}^{-1} \quad (5)$$

Ahol a $\rho = r/l$ a dimenziómentes méret, ami azt adja meg, hogy az r pórusugár hányszorosa az l adszorbeált, azaz felületi vírzéteg vastagságának. T_2 a mért transzverzális relaxációs idő, T_{2s} a felületi rétegben lévő víz, T_{2b} a pórus belsejében lévő víz relaxációs ideje. Az (5) egyenlet érvényességének feltétele az, hogy gömbi pórusok vannak, amelyeken belül kétfajta víz található: felületi és nem felületi, amely utóbbinak a relaxációs ideje azonos a tömbfázisbelivel. A kétfajta vízmolekula helycseréje gyors a relaxáció időskáláján, azaz kiátlagolódik a relaxáció-sebességük. A pórusméret meghatározhatósága két állandó értékének, T_{2s} és l pontos ismeretétől függ. Az előbbi becsülhető a zérus víztartalomra extrapolált T_2 -ből, míg az

utóbbi pontos pórusméretű rendszer vizsgálatából egy bizonyos anyagfajtára meghatározható. A Kieszelgel 60 gyártó szerinti legvalószínűbb pórusugara 3 nm, míg a T_{2s} 2,5 ms-nak becsülhető (6. ábra). Ebből az l értékét becsülhetjük elve azzal a feltevéssel, hogy 100 és 200 l vízmennyiség között telnek meg a pórusok. A számítások azt mutatták, hogy a felületi vírzéteg vastagsága 0,2 nm-nek adódik, ami megegyezik az irodalomban adott értékekkel^{18,30}. Ez a két érték valószínűleg jól használható a szilikaféleségek pórusméretének relaxometriás meghatározásához. E mérőszorozatnak éppenséggel az is volt a célja, hogy ehhez az adathoz hozzájussunk³³. Megjegyezzük, hogy a két állandó kismértékű változása nagyobb eltéréseket okozhat a pórusméretben, ezért óvatosan kell eljárni a módszer alkalmazásakor. Jelentősége elsősorban a geokémiában, a kőzetek jellemzésénél és az olajiparban a viaszok olajtartalmának meghatározásánál van³⁴⁻³⁶. Léteznek olyan mérőfejek, amelyekkel a minta felületén lehet mérni, ezek elsősorban, amelyek a környezettudományokban alkalmazhatóak³⁷.

3.4. NMR krioporozimetria alkalmazása

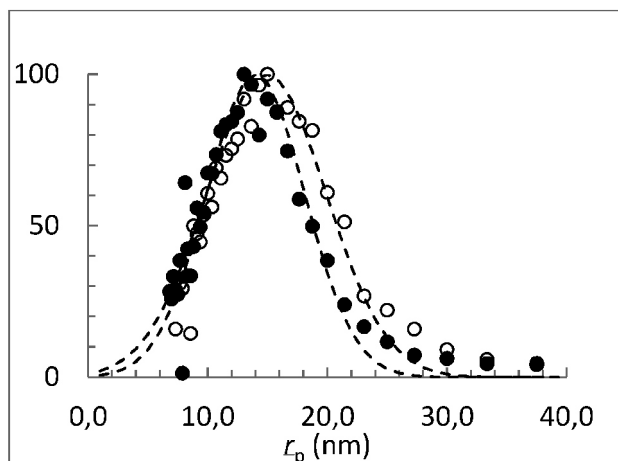
A pórusméret, illetve annak eloszlásának ismerete igen fontos. Meghatározására számos módszer ismeretes, azonban ezek többnyire más körülmények között történnek, mint ahogyan az alkalmazás. Az NMR krioporozimetria nem invazív, általában nem változtatja meg a mérés a pórusméret-eloszlást. Példánkban a rezorcin-formaldehid szerves aerogél pórusméret-eloszlásának meghatározását mutatjuk be NMR krioporozimetrián. A módszerrel nem csak a méreteloszlást, hanem a pórusalakot is meg tudtuk határozni. A rezorcin és a formaldehid polikondenzációjával egy olyan hidrogél jön létre, amelyből szuperkritikus extrakcióval aerogélt lehet készíteni. Ebből megfelelő karbonizálással szén aerogél nyerhető. Ennek széleskörű alkalmazási lehetőségét mutatták ki. Az NMR krioporozimetria vizes közegben képes megadni a pórusméret-eloszlást. A 7. ábra mutatja a vízzel feltöltött RF aerogél tipikus olvadási- és fagyásgörbéit.



7. ábra A rezorcin-formaldehid aerogél NMR krioporozimetriás görbéje. A a fagyásgörbe, a és o jelek két olvasztási periódus eredményét, és annak reprodukálhatóságát mutatják.

Látható az olvadási görbe reprodukálhatósága is, valamint az olvadás és a fagyás folyamatának histerézise. Az első effektus esetén nem történt olvadási-csökkenés, de közelítőleg 1 K fagyáspontcsökkenés észlelhető (273,2-ről

272,3-ra). Ez résalakú pórusra utal, és feltehetőleg a részecskék közötti vízréteg átlagos vastagságára jellemző, az értéke mintegy 30 nm ((2) egyenlet). A kisebb hőmérsékleten a két inflexiós pont távolságának aránya mintegy 1,5, ami gömb alakú pórusokra utal. A 8. ábra mutatja a fagyás- és az olvadásgörbéből számítható pórusméret-eloszlást, az olvadás- és fagyásgörbék grafikus differenciálásával előállítva. A legvalószínűbb pórusugár 15 nm-nek adódott és az eloszlás a 8. ábrán láthatóan közel Gauss-görbe jellegű.



8. ábra A 7. ábrán látható, fagyás- és olvadásgörbék deriváltja látható, a vízszintes tengelyen a (2) egyenletből számítható méret van feltüntetve a hőmérséklet helyett.

Hivatkozások

- Helmholtz, R. v.; *Annal. Phys.* **1886**, *263*, 508. <https://doi.org/10.1002/andp.18862630403>
- Fraissard, J.; Lapina, O.; *Magnetic Resonance in Colloid and Interface Science*, Eds. Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, Boston, London, 2002 Vol. 76.
- Palfy, G.; Kiss, B.; Nyitray, L.; Bodor, A. *Chembiochem* **2016**, *17*, 1829-1838. <https://doi.org/10.1002/cbic.201600280>
- Kardos, J.; Kiss, B.; Micsonai, A.; Rovo, P.; Menyhard, D. K.; Kovacs, J.; Varadi, G.; Toth, G. K.; Perczel, A. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 2946-2955. <https://doi.org/10.1021/jp5124234>
- Hetenyi, A.; Hegedus, Z.; Fajka-Boja, R.; Monostori, E.; Kover, K. E.; Martinek, T. A.; *J. Biomol. Nmr* **2016**, *66*, 227-232. <https://doi.org/10.1007/s10858-016-0076-3>
- Kovacs, T.; Batta, G.; Zakany, F.; Szollosi, J.; Nagy, P.; *J. Lipid Res.* **2017**, *58*, 1681-1691. <https://doi.org/10.1194/jlr.M077339>
- Nyden, M.; Holmberg, K.; *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2009**, *14*, 169-170. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.02.002>
- Schonhoff, M.; *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2013**, *18*, 201-213. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2013.03.004>
- Mariette, F.; *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2009**, *14*, 203-211. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2008.10.006>
- Vass, S.; Grimm, H.; Banyai, I.; Meier, G.; Gilanyi, T.; *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 11870-11874. <https://doi.org/10.1021/jp051716p>
- Novak, L.; Banyai, I.; Fleischer-Radu, J. E.; Borbely, J.; *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1624-1632. <https://doi.org/10.1021/bm0612182>

Az így meghatározott pórusméret jól egyezik a nitrogén adszorpciós mérésekből becsült értékkel³⁸. Az NMR krioporozimetria értékes alternatívája lehet az egyéb módszereknek, mert abban a közegben határozható meg a pórusméret-eloszlás, ahol alkalmazzuk a szilárd fázist, illetve tanulmányozhatjuk a folyadékok hatását a száraz állapotban mért pórusméretre. A módszert sikeresen alkalmaztuk lágy anyagok esetében is, meg tudtuk határozni a dendrimerek üregeinek lehetséges méretét is¹².

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-2 Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával valósult meg. A szerzők egyike (B.I) köszönettel tartozik prof. Dr. Ioan Ardeleannak (Kolozsvári Műszaki Egyetem, Románia) a relaxometriában nyújtott önzetlen segítségéért.

- Keri, M.; Peng, C.; Shi, X. Y.; Banyai, I.; *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 3312-3319. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b00272>
- Gunko, V. M. Turov, V. V. *NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE STUDIES OF INTERFACIAL PHENOMENA* CRC Press: Boca Raton,, 2010.
- He, X. D.; Alves, C. S.; Oliveira, N.; Rodrigues, J.; Zhu, J. Y.; Banyai, I.; Tomas, H.; Shi, X. Y.; *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2015**, *125*, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.11.004>
- Vögtle, F.; Richardt, G.; Werner, N. *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications* Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2009. <https://doi.org/10.1002/9783527626953>
- Johnson, C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203-256. [https://doi.org/10.1016/S0079-6565\(99\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6565(99)00003-5)
- Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520-554. <https://doi.org/10.1002/anie.200300637>
- Allen, S. G.; Stephenson, P. C. L.; Strange, J. H. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 8195-8198. <https://doi.org/10.1063/1.476175>
- Bede, A.; Scurtu, A.; Ardelean, I. *Cem. Conc. Res.* **2016**, *89*, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.cemconres.2016.07.012>
- Farrher, G.; Ardelean, I.; Kimmich, R.; *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.06.032>
- Farrher, G.; Ardelean, I.; Kimmich, R. *Appl. Magn. Reson.* **2008**, *34*, 85-99. <https://doi.org/10.1007/s00723-008-0096-6>
- Petrov, O. V.; Furo, I. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, *54*, 97-122. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2008.06.001>

23. Strange, J. H.; Rahman, M.; Smith, E. G. *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71*, 3589-3591.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.71.3589>
24. Zhang, M. G.; Guo, R.; Keri, M.; Banyai, I.; Zheng, Y.; Cao, M.; Cao, X. Y.; Shi, X. Y. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 1696-1706. <https://doi.org/10.1021/jp411669k>
25. Keri, M.; Palsu, L.; Turi, M.; Heim, E.; Czebely, A.; Novak, L.; Banyai, I. *Cellulose* **2015**, *22*, 2211-2220.
<https://doi.org/10.1007/s10570-015-0642-y>
26. Banyai, I.; Lakatos, I.; Meier, G.; Nagy, Z.; Vass, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 854-862.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.20170050>
27. Banyai, I.; Keri, M.; Nagy, Z.; Berka, M.; Balogh, L. P. *Soft Matter* **2013**, *9*, 1645-1655.
<https://doi.org/10.1039/C2SM26726H>
28. Dhont, J. K. G. *An Introduction to the Dynamics of Colloids* Elsevier: Amsterdam, 1998.
29. Keri, M.; Nagy, Z.; Novak, L.; Szarvas, E.; Balogh, L. P. Banyai, I.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 11540-11548.
30. Allen, S. G.; Stephenson, P. C. L.; Strange, J. H. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 7802-7809.
<https://doi.org/10.1063/1.473780>
31. Tikhonov, A. N. Arsenin, V. Y. *Solutions of ill posed problems* W. H. Winston and Sons, (distributed by Wiley.): New York, 1977.
32. Does, M. D. http://www.vuivs.vanderbilt.edu/~doesmd/MERA/MERA_Toolbox.html
33. Kalmar, J.; Keri, M.; Erdei, Z.; Banyai, I.; Lazar, I.; Lente, G.; Fabian, I. *Rsc Advances* **2015**, *5*, 107237-107246.
<https://doi.org/10.1039/C5RA21353C>
34. Ayalur-Karunakaran, S.; Blumich, B.; Stapf, S. *Eur. Phys. J. E* **2008**, *26*, 43-53.
<https://doi.org/10.1140/epje/i2007-10341-x>
35. Presciutti, F.; Perlo, J.; Casanova, F.; Glogler, S.; Miliani, C.; Blumich, B.; Brunetti, B.; G. Sgamellotti, A. *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93*. DOI: 10.1063/1.2963026
<https://doi.org/10.1063/1.2963026>
36. Song, Y. Q. *J. Magn. Reson.* **2013**, *229*, 12-24.
<https://doi.org/10.1016/j.jmr.2012.11.010>
37. Blumich, B.; Perlo, J.; Casanova, F. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2008**, *52*, 197-269.
<https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2007.10.002>
38. Nagy, B.; Czakkel, O.; Laszlo, K. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2014**, *185*, 66-71.
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.11.004>

Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) for Physico-Chemical Characterization of Colloid Systems

Physical chemistry, in general, gained a lot from studying colloids. These studies contributed to clarifying the exact definitions of surfaces, particles, phases *etc.* Nowadays the physical chemistry of colloids becomes extremely important because the high rate of progress in molecular biology requires this knowledge. Furthermore, the “nano age” is our present. We witness an explosion in nanoscience and nanotechnology. The key feature of this branch of physical chemistry is self-assembly. In practice we cannot produce nanoparticles but let them form as directed by the laws of stability, formation, structure, and particle dynamics. When the nanoparticles are “ready” the characterization is a vital point for their application in the industry or pharmacy.

Nuclear magnetic resonance spectroscopy since the 1950s has become one of the most important tools for characterizing the equilibrium, dynamics and structure of materials. However, this method became an indispensable technique for characterizing nanometer-sized particles only in the last two decades, mainly for structural analysis of bio-macromolecules. In this paper, we show that beyond the classical 1D chemical shift and 2D correlation NMR spectroscopy other types of NMR methods can very often be used to characterize not only organic macromolecules but dispersion colloids or micellar systems as well. Moreover, for the solid porous materials, liquid NMR spectroscopy is a very powerful method to determine the pore size distribution. This paper does not deal with solid state NMR because it is very different from liquid state NMR either in theory or in practice. We rather deal in details with three methods: relaxometry, diffusometry and NMR-cryoporometry besides the usual NMR applications. In order to make these tools attractive, we shortly summarize the basic theory concerning them and show a few examples from our own research made during the last decade.

First, we show that ^{13}C -NMR can easily be used to determine the degree of functionalization of a macromolecular chelating agent (Figure 2). In this case the high chemical shift range of ^{13}C -NMR helped us to determine the degree of decoration of the well-known polyethylene-imine platform with chelating groups. This macromolecule is a very promising nano-sized chelating agent for transition metal ions.

The interaction of poly-amido-amine dendrimers of generation 5 (G5_PAMAM.NH₂) with a small organic molecule, the drug doxorubicin, is discussed with 1H-1H 2D NOESY spectrum (Figure 3). NOESY is very useful to detect secondary interactions because cross-relaxation, the reason of the appearance of cross peaks, is determined by the spatial vicinity of groups even if there is a primary chemical bond between them. We could not find cross peaks between the drug and the dendrimer platform, however the phase of cross peaks between protons within the drug were in identical phase compared to the diagonal peaks. It is a clear indication from the long rotational correlation time that is the drug molecule is inside of a large particle.

NMR diffusometry is used to determine the hydrodynamic size of particles containing NMR active nuclei. However it is usually forgotten that one should measure the diffusion coefficient as a function of the concentration and extrapolate the *D* value to zero, otherwise the obstruction effect causes false results in size. Furthermore the concentration dependence gives information on the association properties. The highly hydrated dendrimers behave like hard spheres, ideal lyophobic colloids, nonetheless that G5_PAMAM.NH₂ was expected to be highly associated. The concentration dependence of their apparent diffusion coefficient proved that there is no specific interaction between their NH₂ end groups. (Figure 4) The most probable reason is that water hydrates the end groups and prevents the interaction between

them. By measuring the diffusion rate of water in the presence of G5_PAMAM dendrimers we found that the hydration number can also be calculated and is as high as 3600 mol/mol macromolecule.

Low field NMR relaxometry is widely used in geochemistry and in the oil industry. It does not provide high resolution NMR spectra but it can measure relaxation rates and diffusion coefficients very effectively. The main advantage of these relaxometers is the low price and low maintenance requirement. The basic method used is the titration of porous materials with a solvent and measurement of the change in relaxation time. According to our experiences this method can provide information about the wettability of surfaces of porous materials and about the mechanism of wetting. In certain cases it is even applicable for pore size determination. However it suffers from the lack of the knowledge about the surface relaxivity and that of the thickness of the surface layer. Kieselgel-60 silicagel with known pore size provided information about the thickness of the adsorbed layer of water molecules on silica species in general. Therefore measurement of the relaxation time distribution of Kieselgel 60 makes possible to determine the mechanism of wetting and the size of pores of other newly prepared silica based materials. (Figure 6) We are on the way to extend this method for other types of aerogels with the combination of NMR cryoporometry. Low field NMR diffusometry can also be used for pore size determination of macropores by using the concept of hindered diffusion, however the application requires high computational care because the full process cannot be described by analytical equations, only some approximate formulas are available.

NMR cryoporometry is based on the famous Gibbs-Thomson equation introduced to describe the phase transfer

temperature for liquids confined in small volumes of solids, typically porous materials. NMR brought a breakthrough in this classical method because it is able to detect quantitatively the molten solvent as a function of temperature. Therefore we are able to construct melting-freezing curves (Figure 7). From these experiments the pore size distribution can be calculated for solids, like aerogels in solution (Figure 8). This method looks very promising because it is non-invasive and contrary to mercury porometry it can be used for soft material, like gels. We successfully used this method for dendrimers and aerogels. This method has a possibility to determine the pore shape as well. Disadvantage of the NMR cryoporometry is that the constants in the Gibbs-Thomson equation should be determined experimentally using known pore size material. It depends on the solvent used but also on the interface tensions which are determined by the solid as well. The limits of pore size which can be determined vary from 2-5 nm to 100 nm.

This paper summarizes NMR-related activity of the colloid group of the Department of Physical Chemistry, the former Department of Colloid and Environmental Chemistry, of the University of Debrecen. We have published about 30 papers in the last decade on this subject in collaboration with Hungarian and international partners. The goal of this paper is to encourage colloid chemists to use NMR spectroscopy and to enlighten for them the gain which can be obtained from NMR. Normally the NMR labs are accessible through specially trained operators who are, as a matter of fact, professional in high resolution multidimensional methods for organic chemistry. This communication hopefully helps to bring closer colloid chemistry to the operators and facilitate the communication between colloid chemists and NMR experts.

Biokompatibilitás és membránaffinitás, határfelületi kölcsönhatások tanulmányozása modell rendszereken

KISS Éva, GYULAI Gergő, ÁBRAHÁM Ágnes, PÁRI Edit, MASSIGNAN Flavio

*ELTE Kémiai Intézet, Határfelületi és Nanoszerkezetek Laboratórium, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország
<http://nanolab.elte.hu/>*

1. Bevezetés

Az élő szervezet orvosi beavatkozások, kezelések során, implantációs műtétek eredményeképpen, valamint gyógyszerek alkalmazásakor hosszabb-rövidebb ideig idegen anyagokkal, ún. bioanyagokkal érintkeznek. Annak érdekében, hogy ezen beavatkozások a célnak megfelelően alakuljanak, arra is szükség van, hogy az élő szervezet reakciója, a bioválasz ne vezessen gyulladáshoz, trombózishoz és egyéb klinikai tünetekhez. Az élő rendszer/bioanyag határfelületen lezajló molekuláris folyamatok határozzák meg, megfelelő lesz-e a felületi biokompatibilitás, vagyis az élő szervezettel való összeférhetőség.¹

A kívánt funkciótól függően fémek, kerámiák, polimerek, kompozitok közül választhatunk bioanyagot.^{2,3} Az orvosi gyakorlatban legnagyobb mennyiségben használt polimerek általában apoláris, vagy mérsékelten poláris jellegűek.⁴ A kedvező tömbfázisbeli tulajdonságok és az előnyös kémiai inertesség mellett ez olyan tulajdonság, ami elősegíti a nem kívánatos fehérje adszorpciót. Ezért az utóbbi évtizedekben elfogadottá vált, hogy a felületi biokompatibilitás növelésének általános módja a polaritás fokozása, amitől a nem specifikus fehérje adszorpció visszaszorulását várjuk. Ezáltal az élő szervezettel érintkezésben lévő műanyag felületeken csökken a valószínűsége olyan folyamatoknak, mint az opszonizáció, fibrinogén adszorpció, baktérium megtapadás, stb.

Mindezek a makroszkópikus méretű bioanyag eszközökre vonatkozó megfontolások különösen érvényesek a korszerű gyógyszerhordozó rendszerekre, mikro- és nanokapszulákra, melyek kis méretük miatt nagy fajlagos felületet képviselnek, ezáltal még nagyobb szerephez jutnak a határfelületei kölcsönhatások.⁵

A biológiai rendszerek összetettsége indokolja, hogy a rendszerbe foglalt biológiai tesztek mellett kísérleti és elméleti modelleken is vizsgálják az alapvető kölcsönhatásokat. Az így szerzett ismeretek hasznosak a fejlesztés során, a felületi tulajdonságok és a bioválasz közötti speciális összefüggések feltárásában.

2. Polimerek felületmódosítása

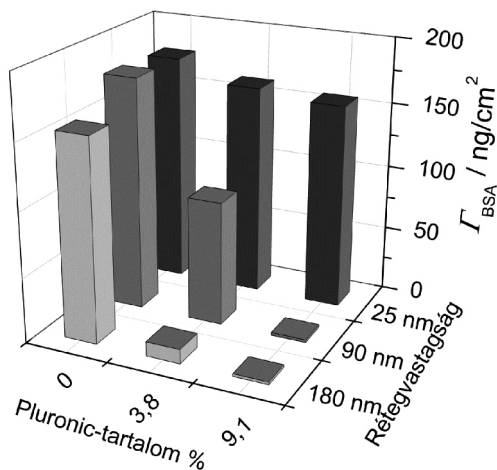
A felületi biokompatibilitás növelése a bioanyagok első generációjának megjelenése óta fontos feladat. A több

évtizedes tevékenység eredményét értékelve arra a következtetésre jutottak,⁶ hogy sok esetben a hidrofil, de töltéssel nem rendelkező felület kialakítása a jó megoldás. Ez biztosítja a vizes környezetbe való illeszkedést, valamint az oldott biomolekulák, főként fehérjék minimális adszorpcióját. A tanulmányozott lehetőségek között az egyik leginkább megfelelő a poli(etilén oxid)-ból (PEO) képzett bevonat. A PEO kedvező tulajdonsága, hogy nem toxikus, vízben jól oldódó, hidrofil polimer. A felületi PEO-bevonat működése erősen függ attól, hogyan sikerül kialakítani a PEO réteget,⁷⁻⁹ milyen stabil, milyen vastag, milyen a szerkezete vizes környezetben, milyen a molekula sűrűség, milyen a lánc hossz és a mobilitás.

A PEO-tartalmú felület előállításának egy előnyös variációja a Pluronic alkalmazása, ami poli(etilén oxid)-poli(propilén oxid)-poli(etilén oxid) blokk-kopolimer. A Pluronic ideális felületmódosító adaléknak tekinthető, mivel felépítéséből következően jól adszorbeálódik hidrofób felületeken. Egy másik eljárás, a keverékképzés során megállapítottuk, hogy a Pluronic adalék nagymértékben dúsul a politejsav (PLA), politejsav/glikolsav polimerek (PLGA) felületi rétegében, ezáltal így is megvalósítható a felületmódosítás.¹⁰ A polimer felület hidrofilizálásának mértéke követhető volt a nedvesedés méréssel, míg a felületi réteg pontos kémiai összetételének meghatározására röntgen sugár-fotoelektron spektroszkópiát használtunk. Azt találtuk, hogy a módosított felület hidrofil jellege az alkalmazott Pluronic összetételétől, valamint mennyiségétől függ, így ezekkel szabályozható.¹¹

A lehetséges orvosi biológiai alkalmazás felveti a felületi hidrofilitás vizes (biológiai) környezetben való tartósságának kérdését, tekintve a Pluronic jó vízoldhatóságát. Ennek részletes, szisztematikus tanulmányozásához több összetételre, filmvastagságra kiterjedő vizsgálatokat terveztünk, amelyben az XPS és ellipszometria módszereket együttesen alkalmaztuk.¹¹ Amint az 1. Ábra mutatja, a Pluronic adalék hatására jelentősen csökkent a marha szérum albumin (BSA) adszorpciója, de ehhez bizonyos film vastagság is szükséges volt. A vékony (25 nm vastagságú) film Pluronic tartalma nem volt elegendő a BSA adszorpció tartós visszaszorítására, míg 90 nm-es filmvastagságnál és nagyobb Pluronic koncentrációnál már eredményes volt a felület hidrofilizálása.

* e-mail: kisseva@caesar.elte.hu



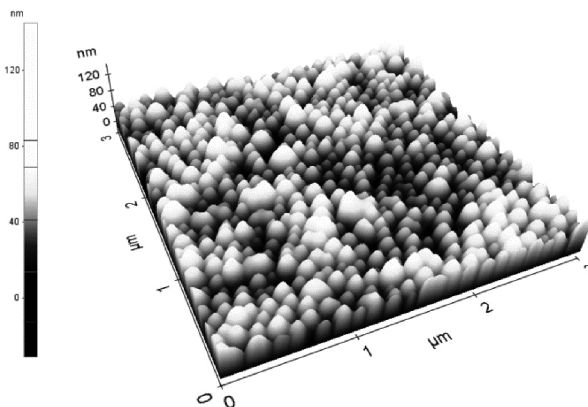
1. **Ábra:** Fehérje adszorpció PLGA vékonyrétegeken a rétegvastagság és a PLGA film Pluronic tartalmának függvényében.

Annak bizonyítása, hogy a kidolgozott felületmódosítás valóban növeli-e a polimer felületi biokompatibilitását, biológiai vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor széles körben elfogadott, hogy a biokompatibilitás első, szükséges feltétele a nem specifikus fehérje adszorpció minimális értéke.⁶ Ezt az elvet alkalmazzák az utóbbi évtizedekben megjelenő kolloidális gyógyszerhordozók minősítésének esetében is.¹²

3. Biodegradábilis polimer gyógyszerhordozó

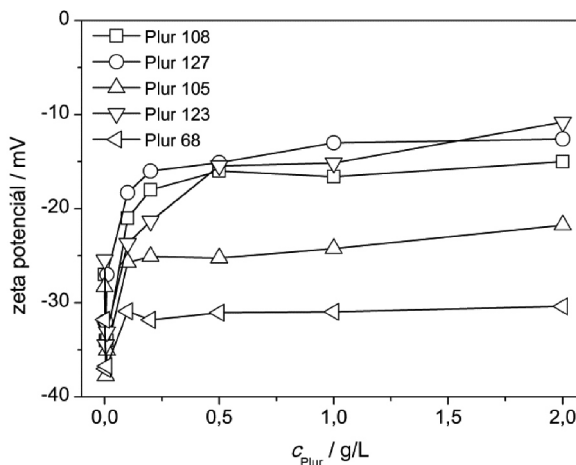
A PLGA-t, mint biodegradábilis polimert több orvosi alkalmazásában nagy fajlagos felületű formában használják. Ilyen a vékony sebvarró, rögzítő cérna, vagy a szervezetbe építhető, nagy porozitású (80-90 %) szövetáttasz. Ezekben az esetekben a felületi biokompatibilitás még hangsúlyosabb, és alapvetően befolyásolja a bioanyag sikeres működését. Ez érvényes a PLGA-ból előállított nanoméretű részecskékre is, amelyek hatóanyagot képesek hordozni és szállítani a szervezet kívánt helyére. Ha az ilyen kolloidális gyógyszerhordozó által képviselt idegen felület megjelenésére a szervezet bioválasza nem megfelelő, és így a részecskék rövid időn belül kiürülnek, nem tud megvalósulni az elnyújtott hatóanyag leadás és a célba juttatás. Elengedhetetlen tehát, hogy a határfelületi kölcsönhatásokat a biológiai rendszerrel a célnak megfelelően alakítsuk: minimális legyen a nem specifikus fehérje adszorpció, ugyanakkor olyan felületi tulajdonságokkal rendelkezzen a nanorészecske, hogy affinitást mutasson a sejtmembránhoz, az alkalmazástól függően legyen jó az adhéziója a nyálkahártyához, át tudjon jutni a sejt membrán lipid kettősrétegén.

A PLGA, mint biodegradábilis, biokompatibilis polimer a kolloidális gyógyszerhordozók egyik legalkalmasabb anyaga. Az ebből készült mikro- és nanorészecskék a belefoglalt hatóanyagot el tudják juttatni a szervezet különböző részébe, és ott a hordozó lebomlása által megvalósulhat a fokozatos hatóanyag felszabadulás. A hordozó bomlástermékei az emberi szervezetben metabolizálhatók. A 2. Ábra 150 nm átlagos átmérőjű, nanoprecipitáció módszerével előállított PLGA részecskéket mutat.



2. **Ábra:** Nanoprecipitációval előállított PLGA nanorészecskék atomi erő mikroszkópos felvétele.

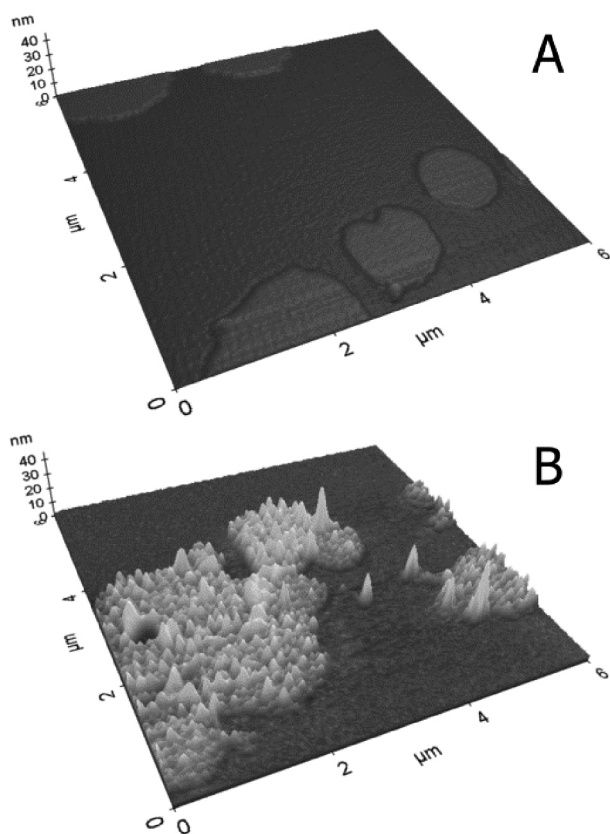
Az előállítás, tárolás, valamint az alkalmazás során döntő jelentőségű, hogy a részecskék diszpergált állapota megmaradjon. A megfelelő Pluronic felületi réteg a részecskéken a sztérikus stabilizálás által biztosítani tudja a kolloid állapotot, gátolja az aggregációt. Összehasonlító vizsgálatok során meghatároztuk, mely Pluronic-ok mutatnak kielégítő stabilizáló hatást, és ez mennyire tartós a szervezetben fennálló körülmények között.¹³ A 3. Ábra mutatja, hogy a PLGA részecskék legnagyobb felületi borítottságát (legkisebb zeta potenciál értékét) három fajta Pluronic molekulával lehetett elérni, melyek közül kettő a legnagyobb molekulatömegű, egy pedig a leginkább hidrofób jellegű.



3. **Ábra:** Különböző Pluronic-kal stabilizált PLGA nanorészecskék zeta potenciálja az alkalmazott Pluronic koncentrációjának függvényében.

A kolloidális gyógyszerhordozó célbajuttatása a felületéhez rögzített, specifikus biológiai kölcsönhatásra képes molekulával érhető el. Ennek felületi kapcsolását elősegíti, ha a nanorészecske további reakciókra képes funkciócsoportokat tartalmaz. Előállítottuk a Pluronic blokk-kopolimer végcsoportjaiban amino-funkciós változatát. Ezt a Pluronic származékot alkalmazva azt találtuk, hogy a sztérikus stabilizáló hatás megmarad, miközben a reaktív felületi csoportok további kémiai kapcsolási reakciókba vihetők.¹⁴

A különböző összetételű és funkcionalitású Pluronic-ok mellett egy új, más típusú, hiperelágazós polimert is alkalmaztunk a PLGA nanorészecskék felületmódosítására.¹⁵ Különböző lánchosszúságú alkilcsoportot tartalmazó amfipatikus hiperelágazós poliglicidol molekulák közül vizsgálataink során kiválasztottuk azt, amellyel a részecskék sztérikus stabilizálása kielégítően megvalósul.



4. **Ábra:** DPPC monoréteg AFM képei penetráció előtt (A), illetve antibakteriális polimerrel történő kölcsönhatást követően (B).

4. Hatóanyag jelölt molekulák membránaffinitása

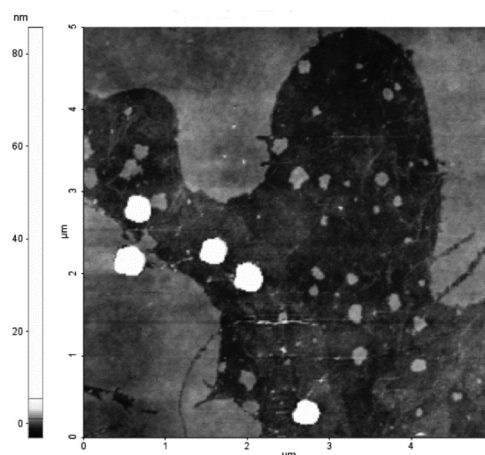
A Langmuir-mérlegben vizes fázis felületén lipid molekulákból előállított fluid monoréteg már régóta bevált rendszer a hatóanyagok penetrációs képességének jellemzésére.¹⁶ A mérés körülményei, a lipid réteg összetétele, felületi koncentrációja és a hőmérséklet jól szabályozhatóak, a kölcsönhatás mértékéről pedig kvantitatív információ nyerhető. Az ilyen módon meghatározott membránaffinitás első, szükséges feltétele annak, hogy a hatóanyag valamely sejtfelvételi mechanizmus segítségével be tudjon jutni a sejt belsejébe.^{17,18} A monoréteg modellként leggyakrabban alkalmazott vegyület a sejtmembrán egyik fő lipid komponense, a dipalmitoil-foszfátidilkolin (DPPC), míg antibakteriális anyagok tesztelésékor más, általában negatív töltésű, vagy specifikus lipideket (pl. dipalmitoil-foszfátidilglicerol, kardiopilin, szfingomielin) is tartalmaz a rendszer.

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoporttal és az MTA Enzimológiai Intézetével együttműködésben antibakteriális, elsősorban a *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) elleni számos, új hatóanyag jelölt molekula membránaffinitását határoztuk meg.^{14,19-24} Ezzel a módszerrel szelektálni tudtuk a nagyszámú vegyület közül azokat, amelyek várhatóan jó hatást tudnak elérni, mivel mutatnak affinitást a baktérium lipidrétegéhez. A lipid modellünk ebben az esetben tartalmazta az *Mtb* sejtmembránjának fontos építőelemét, a mikolsavat.²⁵ A kiválasztott hatóanyag jelöltek további módosítását, a gazdasejtre specifikus peptid konjugátum tervezését és szintetizálását az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársai végezték.

Egy másik munkában, melyet egy európai konzorcium keretében (NanoBond FP7) végeztünk, szilárd anyagok, textíliák felületét antibakteriális tulajdonságúvá alakítottuk.^{26,27} A felület funkcionalizálására kifejlesztett amfipatikus polimereket lipid modell rendszerrel való kölcsönhatásuk alapján is minősítettük. A baktérium sejtfalát roncsoló hatás (*in vitro* tesztek) és a lipid monorétegekbe való penetráció mértéke, valamint módja között összefüggést találtunk. A modell vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az antibakteriális polimer kationos jellege és amfifilitása, valamint oldhatósága együttesen határozza meg az optimális szerkezetet. A lipid réteg rendezettségének változása, a polimerrel való erős kölcsönhatás, a penetráció egyértelműen megfigyelhető volt a rétegekről készített atomi erő mikroszkopos felvételeken (4. Ábra).

5. Gyógyszerhordozó nanorészecskék membránaffinitása

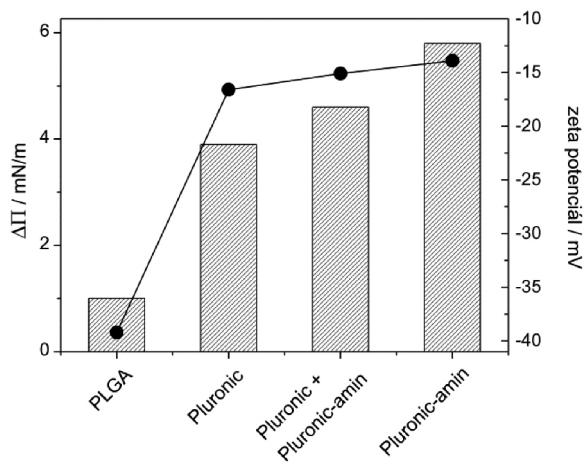
A hatóanyagtranszport korszerű eszközei, a kolloidális gyógyszerhordozók alkalmazásakor a sejt nem a hatóanyagmolekulával „találkozik”, hanem sok esetben a hordozóval együtt kell bejutnia a sejtbe. Elsők között kezdtük alkalmazni a Langmuir-mérleges penetráció mérését a hatóanyag hordozó nanorészecskék membránaffinitásának jellemzésére.^{14,28} Feltehető, hogy ezek az objektumok, kb 100-150 nm-es átmérőjük miatt más mechanizmussal fognak átjutni a sejtmembrán lipid kettősrétegén, mint a molekuláris konstrukciók, de a hatás eléréséhez itt is feltétel a membránhoz való kötődés (5. Ábra).



5. **Ábra:** DPPC monoréteg AFM képe PLGA nanorészecskékkel való kölcsönhatást követően.

A membránaffinitást a részecske felületi tulajdonságai szabják meg. Ennek tanulmányozása során affinitásnövelő felületmódosításokat dolgoztunk ki. Ezek egyik módja a stabilizáláshoz használt Pluronic molekulák végcsoport funkcionálizálása volt (Pluronic-amin), így kationos jelleget adva a felületi rétegnek.²⁹ A 6. Ábrán az eredeti PLGA nanorészecske, valamint a Pluronic-kal, illetve Pluronic-ammal stabilizált részecskék membránaffinitását hasonlítottuk össze. A Pluronic-kal való felületi borítás növeli a részecske membránaffinitását, ami a kationos polimer jelenlétével tovább fokozható. A tisztán Pluronic-ammal borított részecskék mutatták a legnagyobb affinitást a lipid réteghez, ugyanakkor előnyös, hogy a két polimer együttesen is alkalmazható, így biztosítani lehet a rendszer kolloid stabilitását. Ez a konstrukció ígéretes gyógyszerhordozó a lipid membránnal való kedvező kölcsönhatása, valamint a felületmódosító réteg hangolható kialakítása miatt.

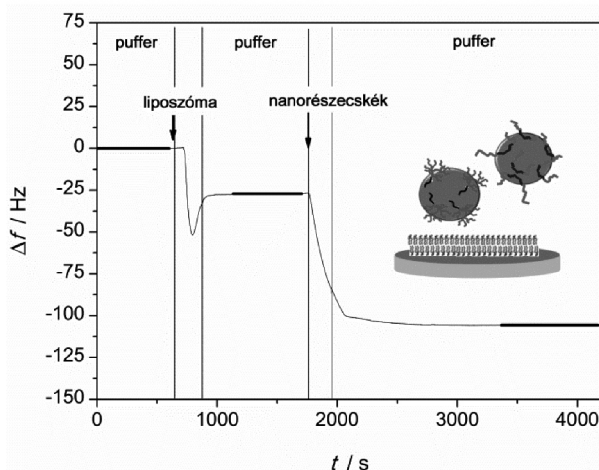
A sejtmembrán egyszerűsített modelljei között a szilárd hordozón kialakított lipid kettősréteg szerkezeti tulajdonságai jobban közelítik az élő sejt membrán felépítését. Ezt a kísérleti modellt használva a membránaffinitás, illetve a nanorészecskékkel való kölcsönhatás mértéke, és a bekövetkező szerkezeti változások más módszerekkel, pl. érzékeny tömegmérési módszerrel, kvarc kristály mikromérleges (QCM) technikával követhetőek,³⁰ és nagyfelbontású képalkotó módszerekkel kombinálva tanulmányozhatóak.



6. Ábra: Pluronic-kal illetve Pluronic-ammal stabilizált PLGA nanorészecskék penetrációjának mértéke DPPC monorétegbe és a nanorészecskék zeta potenciálja.

A sejtmembrán modellje liposzóma kiterüléssel előállított lipid kettősréteg volt (7. Ábra). A részecskék kötődése a tömegnövekedés mellett a réteg atomi erő mikroszkópos

vizsgálatával is kimutatható volt. Kiemelkedő membránaffinitást tapasztaltunk a hiperelágazásos poligliciddal borított PLGA nanorészecske esetében. Ennek az új nanoszerkezetű gyógyszerhordozónak az is előnyös tulajdonsága, hogy nagyszámú, további kapcsolásra, funkcionálizálásra lehetőséget kínáló felületi hidroxil csoporttal rendelkezik.



7. Ábra: A rezonancia frekvencia változása az idő függvényében QCM mérés során. A mérés lépései: 1. alapvonal felvétele SiO₂ felületen; 2. liposzóma diszperzió adagolása; 3. lipid kettős réteg képződése; 4. nanorészecskék injektálása; 5. mosás pufferrel.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Hill Katalinnak, Péntes Csanád Botondnak, Schnöller Donátnak, Nagy Nórának, Kobzi Baláznak, Kasza Györgynek, továbbá Bősze Szilviának és Horváti Katának, valamint Horváth Róbertnek, Keszthelyi Tamásnak, Bertóti Imrének, Iván Bélának és Mohai Miklósnak a kutatásban való közreműködésért.

Köszönet az együttműködésért az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjának, az ELTE Biológiai Intézet „Jelátviteli” Laboratóriumának, az MTA TTK Anyagtudományi és Környezetkémiai Intézetnek és a Leibniz Institute for Interactive Materialien (Aachen)-nek, valamint a kutatást támogató pályázatoknak: OTKA 104928, MTA Posztdoktori kutatóprogram. A VEKOP-2.3.2-16-2017-00014 projekt keretében folyó kutatásokat az Európai Unió és Magyarország Kormányja támogatta az Európai Regionális Fejlesztési Alap hozzájárulásával.

Hivatkozások

- Black, J. *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility 4th ed.*; CRC Press, **2005**. ISBN: 9780849339592
<https://doi.org/10.1201/9781420057843>
- Czvikovszky, T.; Nagy, P. *Polimerek az orvostechikában*; Műegyetemi Kiadó: Budapest, **2003**. ISBN: 963-420-716-2
- Bertóti, I.; Marosi, G.; Tóth, A. (szerk.), *Műszaki felülettudomány és orvosbiológiai alkalmazásai*; B+V Kiadó: Budapest, **2003**. ISBN: 963953602
- Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E. (szerk.) *Biomaterials Science An Introduction to Materials in Medicine 2nd ed.*; Academic Press: San Diego, **2004**. ISBN: 0-12-582463-7
- Kiss, É. *Fizikai Szemle* **2011**, *12*, 413-417.
- Harris, J. M.; Zalipsky, S. (szerk.), *Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications*; American Chemical Society: San Francisco, **1997**. ISBN: 0-8412-3537-6
<https://doi.org/10.1021/bk-1997-0680>
- Kiss, É.; Kutnyánszky, E.; Bertóti, I. *Langmuir* **2010**, *26*, 1440-1444. <https://doi.org/10.1021/la903373g>
- Gölander, C.-G.; Kiss, É. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *121*, 240-253.
[https://doi.org/10.1016/0021-9797\(88\)90428-6](https://doi.org/10.1016/0021-9797(88)90428-6)
- Kiss, É.; Dravetzky, K.; Hill, K.; Kutnyánszky, E.; Varga, A. *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, *325*, 337-345.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.05.057>
- Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Mohai, M.; Lohner, T.; Petrik, P.; Kurunczi, S.; Kiss, É. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *362*, 600-606. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.06.055>
- Kiss, É.; Bertóti, I.; Vargha-Butler, E. I. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *245*, 91-98. <https://doi.org/10.1006/jcis.2001.7954>
- Lasic, D. D.; Martin, F. J. *Stealth Liposomes*, CRC Press: Boca Raton: **1995**. ISBN: 9780849383830
- Massignan, F. Msc Thesis, Università Degli Studi Di Padova, **2016**.
- Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Mohai, M.; Csémpesz, F.; Kiss, É. *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 2495-2503.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.02.024>
- Kasza, Gy.; Gyulai, G.; Ábrahám, Á.; Iván, B.; Kiss, É. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 4348-4352.
<https://doi.org/10.1039/C6RA27843D>
- Maget-Dana, R. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1462*, 109-140.
[https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(99\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(99)00203-5)
- Panariti, A.; Miserocchi, G.; Rivolta, I. *Nanotechnol. Sci. Appl.* **2012**, *5*, 87-100.
<https://doi.org/10.2147/NSA.S25515>
- Kamaly, N.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O. C. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2602-2663.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>
- Ábrahám, Á.; Baranyai, Zs.; Gyulai, G.; Pári, E.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Kiss, É. *Colloid Surface B* **2016**, *147*, 106-115.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.054>
- Keszthelyi, T.; Hill, K.; Kiss, É. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 6969-6979. <https://doi.org/10.1021/jp401533c>
- Schnöller, D.; Péntes, Cs. B.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Hudecz, F.; Kiss, É. *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2011**, *138*, 131-137. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19038-4_23
- Kiss, É.; Schnöller, D.; Pribranská, K.; Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Horváti, K.; Bősze, Sz. *J. Disper. Sci. Technol.* **2011**, *32*, 1728-1734. <https://doi.org/10.1080/01932691.2011.616128>
- Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Hudecz, F.; Keszthelyi, T.; Kiss, É. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 11498-11506.
<https://doi.org/10.1039/c002737E>
- Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Vértessy, B. G.; Szabadka, Z.; Grolmusz, V.; Kiss, É. *Progr. Colloid Polymer Sci.* **2008**, *135*, 87-92. https://doi.org/10.1007/2882_2008_117
- Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Mező, G.; Kiss, É. *Colloid Surface A* **2012**, *413*, 142-148.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.02.013>
- Kiss, É.; Heine, E. T.; Hill, K.; He, Y.-C.; Keusgen, N.; Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Gyulai, G.; Mendrek, A.; Keul, H.; Möller, M. *Macromol. Biosci.* **2012**, *12*, 1181-1189. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200078>
- Horváth, R.; Kobzi, B.; Keul, H.; Möller, M.; Kiss, É. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 9722-9736.
<https://doi.org/10.3390/ijms14059722>
- Kiss, É.; Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Idei, M.; Horváti, K.; Bacsa, B.; Bősze, Sz. *Colloid Surface A* **2014**, *458*, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.05.048>
- Gyulai, G.; Magyar, A.; Rohonczy, J.; Orosz, J.; Yamasaki, M.; Bősze, Sz.; Kiss, É. *Express Polym. Lett.* **2016**, *10*, 216-226. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2016.20>
- Ábrahám, Á.; Katona, M.; Kasza, Gy.; Kiss, É. *Eur. Polym. J.* **2017**, *93*, 212-221.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.05.047>

Biocompatibility and membrane affinity, interfacial interactions studied by model systems

Two aspects of biorelevant interfacial phenomena, the surface biocompatibility and membrane affinity of polymeric biomaterials were discussed in the present paper. Surface modifications of biodegradable polyesters, poly(lactic acid) (PLA) and poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) were developed by forming poly(ethylene oxid), PEO-containing layer. Different polymer layers were studied by XPS and ellipsometry measurements to determine the effect of Pluronic component on bovine serum albumin (BSA) adsorption. Significant increase in surface hydrophilicity was achieved leading to reduced protein adsorption which contributes to enhanced biocompatibility.

Applying surface modifications to polymeric drug delivery nanoparticles (NPs) the macromolecular coverage offers the

steric stabilization of the colloidal drug loaded particles. Meanwhile, the tuning of surface properties by changing the chemical composition can improve the membrane affinity of the drug carrier particles. Additionally, providing that significant number of functional groups is available in the surface layer that allows further chemical coupling of various ligands to accomplish targeted drug delivery.

To characterize the membrane affinity of a colloidal drug carrier, Langmuir-balance measurement using lipid monomolecular layers were carried out. These nanocarriers with diameter of 100-150 nm probably show different molecular interactions and transport route than the molecular construction. The adhesion to the membrane surface however, is a first crucial step in the process which is tested

in the penetration ability measurement. With the aim to increase the membrane affinity and potential of targeted drug delivery the end group derivative of Pluronics was synthesized in a straightforward way to obtain Pluronic-amines. This method allows modulation of the charge character of the NPs' surface and provides functional groups for chemical reactions useful for targeting while retaining the aggregation stability of the system. Presence of the positively charged end groups was detectable with electrophoretic mobility measurements. The Pluronic-amine coated NPs showed the highest membrane affinity into the DPPC layer while controllable properties of the surface layer can be achieved by combined application of the Pluronics with different compositions.

Adhesion/adsorption of the biodegradable PLGA NPs were studied at another model cell membrane (SLB) composed of lipid bilayer formed on a solid support. The influence of NPs' surface properties on the interfacial interactions was evaluated comparing various amphiphilic block copolymers (Pluronics) as well as amphiphilic monoalkyl hyperbranched polyglycerols (Cn-HbPGs). Cn-HbPGs were successfully applied as surface modifiers and stabilizers in the preparation of PLGA NPs with outstanding colloidal stability due to the orienting interaction of the hydrophobic alkyl segment. The Pluronic- and C18-HbPG coated NPs were applied to SLB obtained on quartz crystal microbalance (QCM) sensor surface by liposome spreading. Degree and type of adhesion of NPs were determined by

nanogravimetric measurements in combination with the visual analysis of the surfaces using atomic force microscopy (AFM). Comparison of different Pluronic surface coatings led to the conclusion that the length of the PEO chains in the Pluronic molecules has marked effect on the stability of the NPs and their interactions with lipid systems. Stabilization of NPs by C18-HbPG resulted in the highest membrane affinity which is an initial requirement for cellular uptake, followed by Pluronic105 with medium polarity within the Pluronic series applied here.

In parallel to the characterization of the drug carrier nanoparticles, the membrane affinity of various bioactive compounds has also been studied. Using both of the mono- and bilayer lipid model membrane measurements large number of drug candidates were managed to screen and promising compounds were selected acting against *Mycobacterium tuberculosis*, the pathogen of tuberculosis.

These types of model experiments have also proved useful in the assessment of amphiphilic cationic polymers applied as antibacterial coating on various textile materials. On the basis of the membrane affinity results the chemical structure involving conformational properties of the alkyl chain grafted poly(ethylene imine) derivatives was found to be important in the molecular interactions playing role in antibacterial behaviour of amphiphilic cationic polyelectrolytes.

Nanoszerkezetű, transzparens bevonatok előállításáa kolloidkémiai módszerekkel

KÓCS Lenke^a, ZÁMBÓ Dániel^b, ALBERT Emőke^a, BASA Péter^c, SÁFRÁN György^d és HÓRVÖLGYI Zoltán^{a,1*}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Kolloidkémia Csoport, Budafoki út 6-8., 1111 Budapest, Magyarország

^bMagyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet, Fotonika Laboratórium, Konkoly Thege Miklós út 29 33., 1121 Budapest, Magyarország

^cSemilab Félvezető Fizikai Laboratórium Zrt., Prielle Kornélia utca 2., 1117 Budapest, Magyarország

^dMagyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet, Vékonyréteg-fizikai Osztály, Konkoly Thege Miklós út 29-33., 1121 Budapest Magyarország

1. Bevezetés

Napjainkban számos alkalmazási területen egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a funkcionális bevonatok. A bevonatok számos új és értékes tulajdonságot (fényáteresztést növelő), elektromos vezető, katalitikus, stb.) biztosítanak a szilárd hordozónak, amellett, hogy annak előnyös tulajdonságai (pl. mechanikai) is megmaradnak.¹ Amennyiben a bevonatok előállításához kolloidkémia módszereket használunk, a bevonatokat kolloid részecskék építik fel, így azok nanoszerkezetűek lesznek. Az igen vékony (jellemzően 10-1000 nm vastag), kolloidszerkezetű bevonatok lehetnek szerves és szervetlen anyagúak (pl. fém-oxidok) is.

A látható fényt áteresztő bevonatok különösen nagy gyakorlati jelentőségűek. Felhasználhatók a fény csapdázására (fotovoltaikus eszközökben), a fényáteresztés növelésére (antireflexiós hatás elérése céljából), fotokatalitikus, vízlepergető² vagy antibakteriális hatás³ elérésére, mindazokban az alkalmazásokban, amelyekben a fényáteresztés biztosítása is fontos. A multifunkcionális bevonatok egyszerre több előnyös tulajdonságot is mutatnak. Erre példa a megnövelt fényáteresztés és az elektromos vezetőképesség összekapcsolása: ezek a rétegek napelemekben nyerhetnek alkalmazást.⁴

Nanoszerkezetű (kolloid) bevonatok fényáteresztést növelő hatása a fény interferenciájának köszönhető. A vékonyréteg optika elmélete szerint, ha a besugárzó fény a bevonattal ellátott, transzparens hordozón abszorpció és szóródás nélkül halad át, akkor a fényáteresztést a bevonat törésmutatója és vastagsága szabja meg. A maximális fényáteresztés feltételét (valamely hullámhosszon) az 1. egyenlet adja meg.⁵

$$n_{\text{bevonat}} = \sqrt{n_{\text{hordozó}} \cdot n_{\text{közeg}}} \quad (1)$$

A bevonat törésmutatója (n_{bevonat}) megegyezik a hordozó ($n_{\text{hordozó}}$) és a beágyazó közeg (pl. levegő) törésmutatójának ($n_{\text{közeg}}$) geometriai közepével. A maximális fényáteresztésnek megfelelő hullámhossz (λ_{max}) a bevonat

vastagságától (d) és törésmutatójától függ (az elsőrendű maximumra felírt összefüggés szerint):

$$4dn_{\text{bevonat}} = \lambda_{\text{max}} \quad (2)$$

Üveghordozó (törésmutató = 1,52) esetén a fényáteresztés szempontjából optimális bevonat törésmutatója 1,24 ($n_{\text{levegő}} = 1$). Amennyiben a bevonat anyagának tömbi törésmutatója ennél nagyobb (pl. amorf SiO₂, amelynek törésmutatója 1,45) akkor 100%-os fényáteresztés csak a tömbi anyag törésmutatójának csökkentésével, azaz pl. nagyon vékony (néhány nm-es), levegővel töltött, bevonatbeli pórusok kialakításával érhető el. Az effektív közeg közelítés szerint ugyanis egy keverékanyag törésmutatója kifejezhető a komponensek tömbi törésmutatóinak nemlineáris kombinációjával. Feltéve, hogy a komponensek keveredése egyenletes, és a diszperzitásfok nagy, azaz a diszpergált részecskék mérete jelentősen kisebb a látható fény hullámhosszánál.⁶

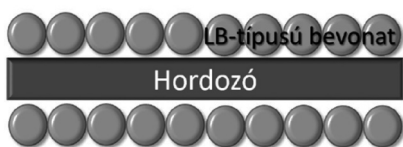
Nanostrukturált halmazok előállítására alapvetően két fő módszercsalád ismert: nanofizikai („top-down”) és nanokémiai („bottom-up”)⁷. A nanofizikai módszerek alkalmazása esetén a makroszkopikus méretű fázisok dezintegrálásával, például vákuumpárolgatással hozzák létre a bevonatot. Ezzel ellentétben nanokémiai (kolloidkémiai) módszerekkel atomi-kismolekulás szintről építkezve, általában önszerveződéssel jön létre a kívánt szerkezetű halmaz. A módszer kiválasztásánál fontos szempont lehet a technikai pontosság és a költségek. A nanokémiai eljárások kellően precízek és meglehetősen olcsók. A nanokémiai eljárások közül a kolloid szerkezetű, fényáteresztő bevonatok kialakítását lehetővé tevő szol-gél és Langmuir–Blodgett-típusú eljárásokkal foglalkozunk a továbbiakban.

1.1. Langmuir–Blodgett (LB)-típusú technika

LB-típusú bevonatokat filmmérlegben állítanak elő. Szilárd halmazállapotú mikrofázisokat Langmuir-kádban levő vízfelszínre terítenek, majd a részecskék kétdimenziós

*¹ Tel.: +36-1-463-1111/5772; fax: +36-1-463-3767; e-mail: zhorvolgyi@mail.bme.hu

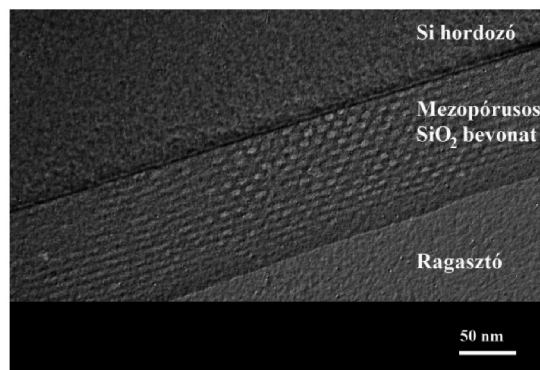
komprimálását követően szilárd hordozóra „tapasztanak át” a terítést megelőzően a folyadékfelszínbe merített lemez függőleges kihúzása révén. A tapasztalatok szerint⁸ a részecskék egyrétegű, tömör illeszkedésű filmje hozható létre szilárd hordozókon, az eljárás ismétlésével pedig többrétegű LB-típusú bevonatok is kialakíthatók a hordozó mindkét oldalán (1. ábra). Az LB-eljárás során a bevonat vastagsága az építőkövek, azaz az egyedi részecskék méretének tervezésével szabályozható.



1. Ábra. Szilárd hordozó mindkét oldalán kialakított, monorétegű LB-típusú bevonat sematikus ábrája.

1.2. Szol-gél (SG) eljárás

Ennek az eljárásnak első lépése során fémsó vagy fém-alkoxidok oldatából – általában környezeti hőmérsékleten – hidrolízissel és polikondenzációval prekursor szol jön létre. Ezeket a folyamatokat savas vagy bázikus katalízissel gyorsítják. A prekursor szolban levő kolloidrészecskék lehetnek mikrofázisok vagy szervesetlen anyagú lineáris polimerek (pl. polisziloxánok) vagy azok keveréke. Ez a hidrolízis és polikondenzációs folyamatok savas vagy bázikus katalízisével befolyásolható. Szilícium tartalmú prekursor vegyületek savas katalízise esetén pl. polisziloxán láncok, míg bázikus katalízist alkalmazva mikrofázisok keletkeznek⁹. A rétegeképzés során a diszperziós közeg párolog, a szol betöményedik, ami a bevonat gélesedéséhez vezet (liogél bevonat kialakulása). Az utolsó lépés a kondicionálás, amely általában nem túl nagy hőmérsékleten (400-500 °C) való hőkezelést jelent. Ennek időtartama általában 30-60 perc. A kondicionálás alatt elpárolog a felesleges folyadék, további kémiai folyamatok játszódnak le, a szerkezet stabilizálódik és kialakul egy háromdimenziós, folytonos oxid-térháló (xerogél bevonat), mely a tapasztalatok szerint jól tapad a felületen. A rétegeképzést gyakran mártásos technikával valósítják meg. Ekkor a szilárd hordozót a prekursor szolba merítik, majd egyenesen sebességgel kihúzzák. A módszer nagy előnye, hogy a rétegvastagság a kihúzási sebességgel befolyásolható¹⁰. A mikrofázisokat tartalmazó prekursor szolokból általában üreges szerkezetű (mezopórusos) bevonatok alakíthatók ki. Kutatócsoportunk a mezopórusos SiO₂-bevonatokat micellaképző anyagokkal (cetiltrimetilammónium-bromid, triblokk kopolimerek), azaz templátokkal alakítja ki¹¹. A prekursor szolban feloldott amfifil anyagok a mártásos rétegeképzési eljárás során micellákat képeznek. A bevonatból való eltávolításuk (hőkezelés 410–480 °C-on, vagy oldószeres extrahálás) révén alakulnak ki a megfelelő méretű, nyitott pórusok, mely számos eljárással igazolható¹¹⁻¹³. A 2. ábrán szilícium hordozón kialakított mezopórusos szilikabevonat keresztmetszeti képe látható.



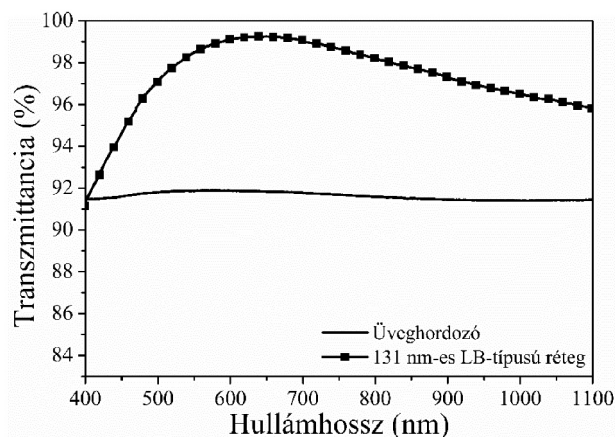
2. Ábra. Szilíciumhordozón mártásos technikával kialakított, mezopórusos szol-gél bevonat nagyfeloldású transzmissziós elektronmikroszkóppal (HRTEM) készült keresztmetszeti képe. A felvétel periodikus, rendezett pórusstruktúrát ad bizonyítást.

2. Eredmények

A következőkben a fényáteresztést növelő bevonatok fejlesztésében elért néhány fontosabb eredményünket mutatjuk be.

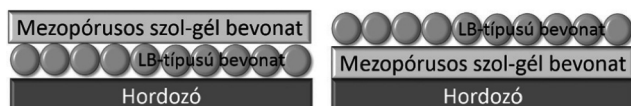
2.1. Szilikarészecskék LB-típusú bevonatai üveghordozón

Az LB-technika tervezhető morfológiájú vékonyrétegek kialakítására alkalmas. A bevonat vastagságát a kiválasztott, ismert méretű szilikarészecske szabja meg. LB-eljárással a szilárd hordozó mindkét oldalán azonos elrendezésű bevonat képződik (1. ábra). Szilikarészecskékből felépülő bevonataink üveghordozó felületén számottevő mértékben javítják a fényáteresztést (3. ábra). A 131 nm-es LB-típusú szilikaréteg maximális fényáteresztése 634 nm-es hullámhossznál található, melynek értéke 99,25%.



3. Ábra. Egy 131 nm-es gömb alakú szilikarészecskékből felépülő LB-típusú bevonat és az üveghordozó transzmittancia spektruma.

Az LB-típusú rétegek hátránya, hogy mechanikai stabilitásuk gyenge. A szol-gél bevonatok és a Langmuir–Blodgett-rétegek kombinációjából felépülő kettősrétegek (4. ábra) érdekes és új modellanyagok lehetnek. A két eljárás kombinációjával javítható az LB-részecskék tapadása, valamint növelhető a minták fényáteresztése¹⁴.



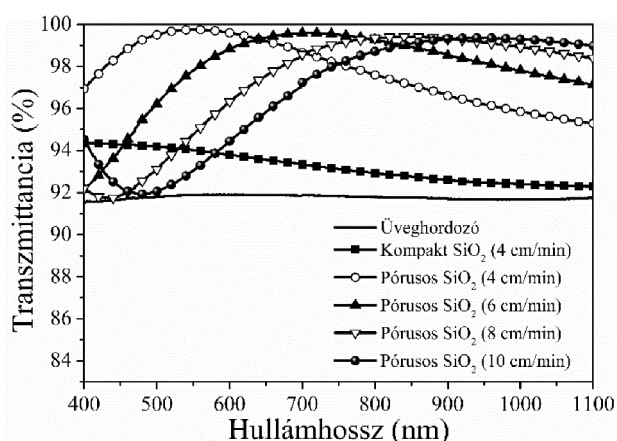
4. Ábra. Szol-gél és LB-típusú eljárás egymást követő alkalmazásával kialakított kettősrétegek szilárd hordozón.

2.2. Kompakt és pórusos szol-gél bevonatok kialakítása szilárd hordozókon mártásos technikával

A „kompakt” (továbbiakban: kompakt) elnevezés arra utal, hogy a prekursor szol a kiindulási prekursor vegyületeken és a katalizátoron kívül más adalékanyagot, például micellás templátot nem tartalmaz. A végeredmény egy tömör szerkezetű (legfeljebb mikropórusos), azaz kompakt szol-gél bevonat. A bevonatok fényáteresztésének növelése üveghordozón, polimer- és fémfelületeken egyaránt előnyös lehet.

2.2.1. Kompakt és pórusos szol-gél bevonatok üveghordozón

Üveghordozón kialakíthatunk kompakt és pórusos szilika szol-gél bevonatokat is. Mezopórusos szilika szol-gél bevonatok, melyekben a pórusméret kisebb, mint 10 nm, nagymértékben megnövelik üveghordozók fényáteresztését a látható hullámhossztartományban. A 4. ábrán mártásos technikával üveghordozón előállított (kompakt és pórusos) szilikabevonatok transzmittancia spektrumait tüntettük fel. Látható, hogy az antireflexiós tulajdonságot a kompakt szilikabevonatok önmagában nem biztosítja, a maximális fényáteresztés a vizsgált hullámhossztartományban 480 nm-nél van és csak 94,35%. Ezzel ellentétben, Pluronic-típusú felületaktív anyag alkalmazásával a fényáteresztés jelentősen megnő, maximális értéke 99-100% (5. ábra).



5. Ábra. Mártásos technikával üveghordozón előállított (kompakt és pórusos) szilikabevonatok transzmittancia spektrumai. A pórusokat Pluronic típusú triblokk kopolimerekkel alakítottuk ki. Feltüntetjük az egyes bevonatok előállításánál alkalmazott réteghúzási sebességértékeket is.

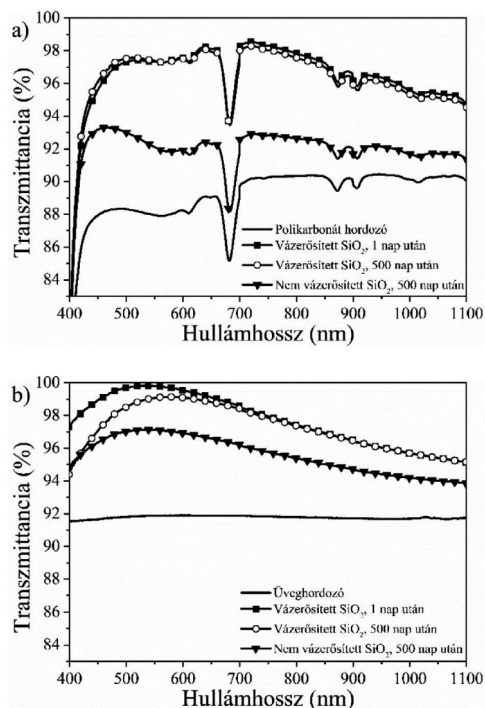
A (2)-es összefüggés szerint a bevonatok maximális fényáteresztése (a törésmutató adott értékénél) a rétegvastagság változtatásával hangolható. A réteghúzási sebesség növelésével a rétegvastagság nő, a fényáteresztés maximuma pedig jobbra tolódik (5. ábra). A réteghúzási sebességgel tehát szabályozni tudjuk, hogy a bevonat mely hullámhossztartományban biztosítson nagyobb fényáteresztést. Az 5. ábrán feltüntetett minták transzmittancia-spektrumainak vékonyrétegoptikai elemzése révén kiszámítottuk a bevonatok vastagságát, törésmutatóját és porozitását. Az eredményeket az 1. táblázatban tüntettük fel. Látható, hogy a mezopórusos szilikabevonatok vastagsága – a várakozásnak megfelelően – a kihúzási sebességgel arányosan növekszik. A törésmutatóértékek (1,27 - 1,29) jelentősen kisebbek, mint a kompakt bevonatra jellemző érték (1,45), és megközelítik a maximális fényáteresztést biztosító elméleti értéket (1,24, l. az 1-es összefüggést).

Réteghúzási sebesség	$n/632.8$ nm-nél (-)	d (nm)	P (%)
4 cm/min (kompakt bevonat)	1,472	92	-
4 cm/min	1,275	114	35,8
6 cm/min	1,293	139	31,9
8 cm/min	1,296	161	31,3
10 cm/min	1,295	187	31,5

1. Táblázat. A 4. ábrán feltüntetett minták vékonyrétegoptikai analízissel meghatározott rétegvastagság (d), törésmutató (n) és porozitás (P) értékei a réteghúzási sebesség különböző értékeinél. A bevonatokat üveghordozón alakítottuk ki.

2.2.2. Időtállóság és maximális fényáteresztés elérése polikarbonát-hordozón

A polikarbonátot – kiváló optikai tulajdonságai miatt – számos területen (például világítástechnikában) hasznosítják. Fényáteresztést növelő szol-gél-bevonatokat polikarbonát-hordozón is előállíthatunk mártásos eljárással. A pórusos bevonatok időbeli zsugorodása a fényáteresztés növekedés romlását vonja maga után. Polikarbonát-hordozót alkalmazva a minták kondicionálása csak a polikarbonát üvegesedési hőmérsékleténél (145-150 °C) kisebb hőmérsékleten valószínűsíthető meg, ezért a nem megfelelően „kikeményített” vázszerkezet még kevésbé tud ellenállni az alapvetően koloid-öregedési (zsugorodási) folyamatnak. Kutatócsoportunk polikarbonát-hordozón pórusos szilikabevonatokot állított elő micellás templátok alkalmazásával. A mindössze 120 °C-os (13 órás) kondicionálás révén előállított bevonatok (koloid) szerkezetét ammóniás gőztérben való vázerősítő kezeléssel erősítettük. A pórusokban levő micellákat pedig oldószeres extrakcióval távolítottuk el a mintákból¹¹⁻¹⁵. Az ammónia – katalizálva a lehetséges polikondenzációs folyamatokat – teljesebbé teszi a vázszerkezet kialakulását, azaz stabilizálhatja a bevonat szerkezetét¹⁶. Az így előállított mintákat környezeti hőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson tároltuk, és időközönként megvizsgáltuk fényáteresztésüket (6. ábra).



6. Ábra. Polikarbonát- (a) és üveghordozók (b) felhasználásával előállított, ammóniás gőztérben vázerosított minták fényáteresztése egy és 500 nap után. Összehasonlítás céljából feltüntetjük a vázerosítás nélkül előállított minták 1 és 500 nap után meghatározott fényáteresztését is. A bevonat nélküli hordozó fényáteresztését a folytonos görbe demonstrálja. A pórusos szilikabevonatok előállításához Pluronic-típusú felületaktív anyagot használtunk.

Látható, hogy az ammóniás gőztérben öregített minták maximális transzmittanciája 98,5% polikarbonáton, mely a tárolási időben (mintegy 500 nap után) gyakorlatilag állandónak bizonyult (98,3%). Ezzel szemben a vázerosítás nélkül előállított minták fényáteresztése számottevő csökkenést mutat, a zsugorodás gyakorlatilag kompakt szilikabevonatok kialakulásához vezet. A 2. táblázatban szilíciumhordozón mártásos technikával előállított mezopórusos szilikabevonatok időbeli vizsgálatának ellipszo-poroziméterrel kapott adatai láthatók (rétegvastagság, törésmutató, porozitás és átlagos pórusugár).

2. Táblázat. Szilíciumhordozón mártásos technikával előállított mezopórusos szilikabevonatok időbeli vizsgálatának ellipszo-poroziméterrel kapott adatainak változása az előállítást követő két hónapban: rétegvastagság (d), törésmutató (n), porozitás (P) és átlagos pórusugár adszorpciós (adsz) és deszorpciós (desz) vizsgálatokból. A Pluronic 10300 pórusképző anyaggal előállított bevonatokat 8 cm/min húzási sebességgel képeztük, majd száradás után 480 °C-on kondicionáltuk. Az ellipszo-porozimetriai vizsgálatokat toluolggel szobahőmérsékleten végeztük.

Tárolási idő	d (nm)	n/632.8 nm-nél (-)	P (%)	Pórusugár (adsz) (nm)	Pórusugár (desz) (nm)
10 nap	172 ± 2	1,2189 ± 0,0015	49,3 ± 0,4	2,4 ± 0,0	1,9 ± 0,0
22 nap	168 ± 5	1,2265 ± 0,0021	47,4 ± 0,6	2,5 ± 0,1	1,9 ± 0,0
24 nap	173 ± 5	1,2270 ± 0,0028	47,5 ± 0,5	2,5 ± 0,0	1,9 ± 0,0
29 nap	167 ± 3	1,2290 ± 0,0042	46,9 ± 0,7	2,4 ± 0,1	1,9 ± 0,0
36 nap	166 ± 14	1,2330 ± 0,0071	46,2 ± 1,7	2,4 ± 0,0	1,8 ± 0,1
43 nap	167 ± 5	1,2335 ± 0,0078	46,3 ± 1,7	2,3 ± 0,0	1,8 ± 0,0
56 nap	169 ± 8	1,2420 ± 0,0099	44,6 ± 2,2	2,3 ± 0,0	1,8 ± 0,0

2.2.3. Transzparens, korrózióvédő bevonatok kialakítása cinkhordozón

Fémek korrózióvédő bevonatainak kialakításakor esztétikai szempontok is szerepet játszanak^{17,18}. Ezért van jelentősége átlátszó bevonatok fejlesztésének, melyek nem fedik el a bevonandó fém színét, vagy éppen előnyösen módosítják azt¹². A korrózióvédő hatás kapcsolatban van a bevonatok permeabilitásával. A kismolekulák és ionok számára nem átjárható bevonatok jó korrózióvédő hatást fejtenek ki. A permeabilitás tanulmányozása céljából kompakt és mezopórusos, egy- és többrétegű szilikabevonatokat alakítottunk ki cinklemezekben^{12,19,20} mártásos szol-gél technikával. A többrétegű bevonatokat a szilárd hordozók ismételt mártásával állítottuk elő. A minták optikai jellemzésére üveghordozók felületén is képeztünk rétegeket, melyeket közel azonos körülmények között állítottunk elő, mint cinkhordozókon. A mintákról felvett transzmittancia spektrumok elemzésével meghatároztuk a vékonyrétegek vastagságát és effektív törésmutatóját (3. táblázat). Megfigyelhető, hogy Pluronic-típusú templát alkalmazásával (P-jelzésű minták) körülbelül 10-15%-kal nagyobb porozitást értünk el, mint CTAB-val (C-jelzésű minták).

A cinkhordozón kialakított egy- és többrétegű, kompakt és mezopórusos bevonatok permeabilitásának és korróziógátló hatásának jellemzésére elektrokémiai vizsgálatokat végeztünk. A cinkhordozó és a különböző típusú szilikabevonatokkal ellátott cinkfelületek Tafel polarizációs görbéinek elemzésével meghatároztuk a korróziós áramsűrűség, korróziós potenciál és az előbbi alapján számított korróziós inhibitor hatásfok értékeit a 4. táblázat mutatja. A kialakított minták mindegyike korrózióvédő hatást mutat, a korróziós áramsűrűség értékek (i_{kor}) jelentős mértékben csökkentek a cinkhordozón mért értékekhez képest. Kompakt szilikabevonatok esetén megfigyelhető az inhibitor-hatásfok (I) növekedése a rétegvastagság növekedésével.

3. Táblázat. Különböző típusú szilikabevonatok UV-Vis transzmittancia spektrumok alapján, illesztéssel meghatározott rétegvastagsága (d) és effektív törésmutatója (n), valamint azok Lorentz-Lorenz összefüggéssel becsült porozitásértékei (P). A pórusos minták előállításához CTAB-t (C-jelzésű minták), illetve Pluronic 10300-at (P-jelzésű minták) használtunk.

Minta jele	d (nm)	n/632.8 nm-nél (-)	P (%)
Kétretegű, kompakt	177 ± 8	1,460 ± 0,007	-
Négyrétegű, kompakt	354 ± 12	1,457 ± 0,006	-
Egyrétegű C	127 ± 2	1,358 ± 0,019	20 ± 3
Kétretegű C	217 ± 2	1,354 ± 0,001	21 ± 0,5
Egyrétegű P	141 ± 2	1,285 ± 0,002	35 ± 0,5
Kétretegű P	256 ± 1	1,308 ± 0,002	30 ± 0,5

A pórusos bevonatok korrózióvédő hatása a kompakt bevonatokéhoz hasonló, egyes esetekben korróziós inhibitor-hatásfokuk meghaladja a hasonló vastagságú kompakt bevonatokét (vö. az egyrétegű C és P, valamint a kétretegű kompakt mintákat). A pórusos bevonatok védőhatása valószínűleg annak tulajdonítható, hogy a

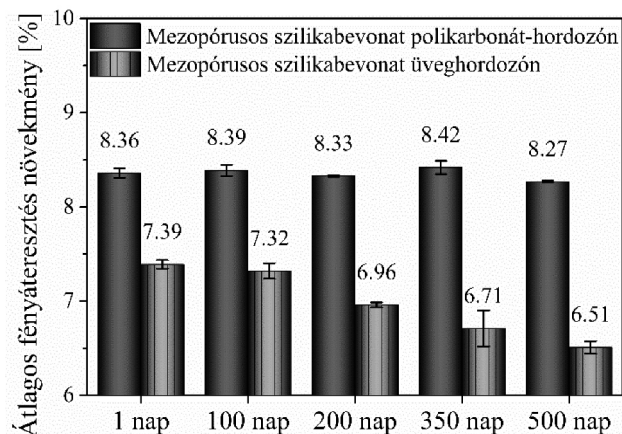
bevonatok pórusrétege a hordozó oldalán zárt pórusokat tartalmaz, azaz a rétegképzés során keletkező micellák nem képesek a mátrixanyag vékony rétegét leszorítani a hordozó felületéről, de egyéb, a továbbiakban vizsgálandó hatások sem kizártak (pl. a bevonatok fedőképességében mutatkozó különbségek). Még eredményesebb korróziógátló hatás érhető el a bevonatok felületi hidrofobizálásával, azonban ez a fényáteresztő hatás megváltozását eredményezheti.^{12,20,21}

4. Táblázat. A korróziós folyamat Tafel-görbék alapján meghatározott kinetikai paraméterei (i_{kor} = korróziós áramsűrűség, E_{kor} = korróziós potenciál) és a korróziós áramsűrűség-értékek felhasználásával számított korróziós inhibitor-hatásfok (I) értékek.

Minta jele	i_{kor} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	E_{kor} (V)	I (%)
Zn	12,15 \pm 0,912	-0,996	-
Kétrétegű, kompakt	6,427 \pm 0,993	-0,859	47,10 \pm 3,91
Négyrétegű, kompakt	1,650 \pm 0,220	-0,896	86,42 \pm 0,74
Egyrétegű C	2,760 \pm 0,872	-0,924	77,28 \pm 5,09
Kétrétegű C	3,020 \pm 0,902	-0,864	75,14 \pm 5,17
Egyrétegű P	3,832 \pm 0,712	-0,948	68,46 \pm 3,25
Kétrétegű P	6,107 \pm 0,608	-0,915	49,74 \pm 1,14

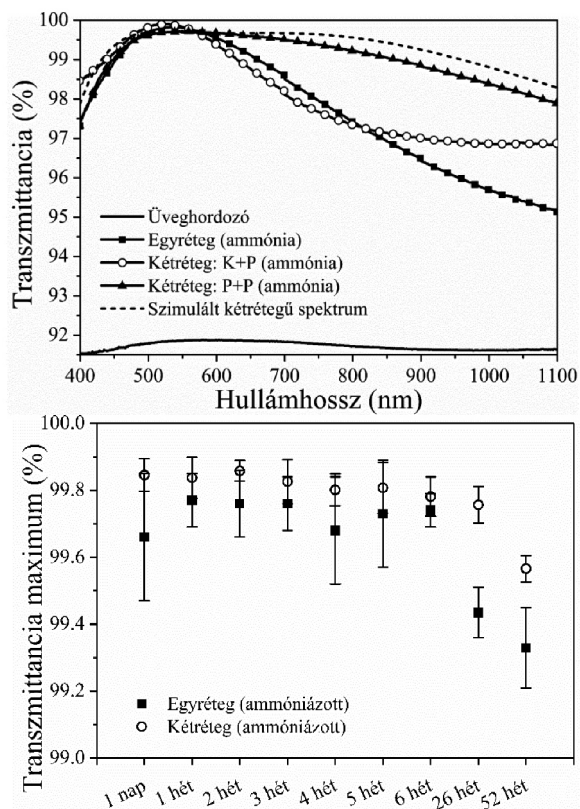
2.2.4. Védőbevonatok üveghordozón: a fényáteresztés stabilizálása és kiszélesítése

Polikarbonát- és üvegfelületeken (mikroszkóp tárgylemez) ugyanolyan körülmények között állítottunk elő fényáteresztést növelő pórusos szilikabevonatokat. Az átlagos fényáteresztés növekményt 410 és 780 nm hullámhossz tartomány között időben tanulmányoztuk, aminek eredményeit a 7. ábrán mutatjuk be. Látható, hogy az üveghordozón kialakított bevonatok fényáteresztést növelő hatása viszonylag rövid tárolási idő után (60 nap) csökken, szemben a polikarbonáton létesített bevonatokkal, melyek fényáteresztése a kísérleti hibán belül állandó a készítést követő 16 hónap elteltével is. Ennek hátterében az üvegben végbemenő kémiai folyamatok állnak. Alkáli és alkáliföldfémeket tartalmazó üvegek felületi rétegének összetétele ugyanis időben változik, mert a fémek ionjai a tömbfázisból az üveg felületi rétegébe migrálnak.²² A bevonatok öregedése főleg Na^+ és Ca^{2+} ionok határrétegbeli felhalmozódása miatt következik be, mert így ezek az ionok behatolhatnak a bevonatba is, aminek következtében üveghordozón kialakított, pórusos bevonatok fényáteresztése tárolás közben jelentősen csökken (7. ábra). A Na-ionok migrációja gyorsabb, de a végeredmény ugyanaz: a levegő CO_2 -tartalma miatt a pórusokat kitöltő karbonátok keletkeznek, ami a bevonat effektív törésmutatójának növekedése következtében csökkenő fényáteresztéshez vezet (l. az 1-es és 2-es összefüggést).



7. Ábra. Üveg- és polikarbonát felületeken kialakított, ammóniás gőztérben öregített, pórusos bevonatok átlagos fényáteresztés növekményének változása a tárolási idő alatt.

Az irodalomban széles körben alkalmaznak két- vagy többrétegű bevonatokat a transzmittancia spektrum kiszélesítése céljából (*broadband anti-reflection coatings*). Jelenlegi kutató-fejlesztő munkánk egyik fontos célkitűzése, hogy üvegen olyan kétrétegű szol-gél bevonatokat állítsunk elő mártásos technikával, amelyek egyrészt kiszélesítik a fényáteresztés-növekedés hullámhossztartományát, másrészt időben állandóbb fényáteresztést biztosítanak a pórusos rétegbe történő fémionok migrációjának gátlása révén. Üveghordozóra először egy kb. 200 nm vastag, kompakt szilika védőbevonatot vittünk fel, melyet ammóniás gőztérben vázerősítettünk, majd 480°C-on kondicionáltunk. Ezt mezopórusos szilikabevonattal borítottuk, és az előzőekben leírt módon kezeltük. A keletkező kettősréteg vastagsága mintegy 310 nm. A bevonatok vastagságát és törésmutatóját a 8. ábrán látható transzmittancia spektrum analízisével határoztuk meg (5. táblázat). A 8a. ábrán látható az ideális fényáteresztés-növekedést biztosító kétrétegű minta szimulált spektruma is, és az 5. táblázatban feltüntettük a szimulált minta rétegeinek vastagságát és törésmutatóját. Összehasonlítás céljából ábrázoltuk az ugyanolyan körülmények között előállított egyrétegű pórusos bevonattal ellátott mikroszkóptárgylemez fényáteresztését is a 8a. ábrán. Látható, hogy az optimális fényáteresztést még nem értük el, de a kétrétegű minta fényáteresztés-növelő hatása jelentősen nagyobb, mint az egyrétegű bevonaté. A kompakt bevonat fényáteresztést stabilizáló hatásának vizsgálata még folyamatban van, de a kezdeti eredmények mindenképpen stabilitásnövelésről tanúskodnak (8b. ábra). A fényáteresztés maximumának csökkenése a kettősréteg esetén 0,27, míg az egyrétegű bevonat esetén ennél jelenősen nagyobb, 0,44 egy év alatt.



8. Ábra. a) Egy- és kétrétegű szilika szol-gél bevonatok szimulált és kísérletileg meghatározott transzmittancia spektrumai üveghordozón (mikroszkóp tárgylemez, Menzel-Glaser). A szilárd hordozó felőli bevonat közel kompakt, míg a levegő felőli bevonat mezopórusos. Pórusképző anyag: CTAB, Pluronic 123 és Pluronic 1050. Húzási sebességeket 1. a 4. táblázatban. b) Közel kompakt szilikarétegből (védőréteg) és mezopórusos rétegből felépülő kétréteg maximális fényáteresztésének változása az időben. Összehasonlítás céljából feltüntetjük az egyrétegű (védőréteg nélküli) bevonat maximális fényáteresztésének változását is. A bevonatokat mindkét esetben ammóniás atmoszférában vázerosítottuk.

5. Táblázat. A 7a. és b. ábrán bemutatott (valós és szimulált) egy-kétrétegű minták jellemző adatai: rétegvastagság (d) és törésmutató (n). A szilárd hordozóval érintkező réteg („alsó”) közel kompakt, a levegő felőli réteg („felső”) pedig mezopórusos.

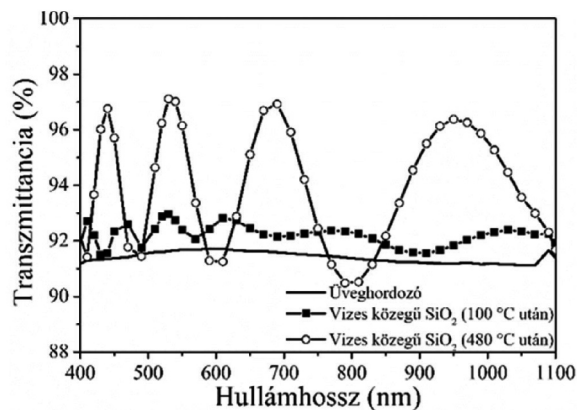
Minta	d (nm)		$n/632.8$ nm-nél (-)	
	Alsó réteg	Felső réteg	Alsó réteg	Felső réteg
Egyréteg (ammónia): pórusos (Pluronic 10500), 1,5 cm/min	102 ± 0		1,2667 ± 0,0041	
Kétréteg (ammónia): Alsó, kompakt, 6 cm/min;	195 ± 3	108 ± 1	1,4587 ± 0,002	1,1892 ± 0,0077
Felső, pórusos (Pluronic 123) 2 cm/min				
Kétréteg (ammónia): Alsó, pórusos (CTAB), 6 cm/min;	101 ± 1	120 ± 1	1,4440 ± 0,0033	1,2258 ± 0,0046
Felső, pórusos (Pluronic 10500) 1,5 cm/min				
Szimulált kétrétegű spektrum	100	120	1,430	1,210

2.3. Szol-gél bevonatok – zöldkémiai vonatkozások

Szol-gél folyamatokban a kiindulási reagensek vízzel való reakciója (hidrolízis) nemvizes és vizes közegben is végbemehet. A vizes közegek alkalmazása környezetvédelmi szempontból kívánatos, de számos esetben nehézséget jelent, hogy a kiindulási reagensek (pl. tetraetilortoszilikát) vízben nem oldódnak, így a prekursor szolok csak csekély mennyiségű vizet tartalmazó alkoholokban (pl. etanol, izopropanol) állíthatók elő. A vizes közegű szol-gél eljárások szintézisútja jelenleg nem teljesen felderített. Ezért a vizes közegű prekursor szolokból kiinduló bevonatképzési eljárások egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülnek. Csoportunk vizes közegű szilika és alumínium-oxid prekursor szolokat állított elő, és tanulmányozta a mártásos technikával előállított bevonatok fényáteresztő tulajdonságait^{23,24}. A következő részben ezzel kapcsolatos eredményeinkről lesz szó.

2.3.1. Pórusos szilikabevonatok vizes közegű prekursor szolokból

Tetraetilortoszilikátot viszonylag kevés vízzel, savas körülmények között állandó kevertetés mellett reagáltatunk, majd a kevertetést fenntartva pórusképző anyagot (CTAB, egyben a kétfázisú rendszer stabilizátora) adunk a rendszerhez²⁵. Ennek eredményeképpen víztiszta, de a Tyndall-jelenséget mutató, stabil kolloidrendszer keletkezik²⁴. A prekursor szolból mártásos technikával előállított bevonat transzmittancia spektruma, valamint a spektrum analíziséből nyert paraméterek (maximális transzmittancia, rétegvastagság, törésmutató és porozitás) a 9. ábrán, ill. a 6. táblázatban láthatók.



9. Ábra. Vizes közegű szilika prekursor szolokból mártással létesített bevonatok transzmittancia spektruma (réteghúzás sebesség: 3 cm/min).

A minták fényáteresztését a templatanyag eltávolítása előtt (100 °C-os hőkezelés után) és azt követően is meghatároztuk (480 °C-os hőkezelés után). A spektrumokban másod- és harmadrendű maximumok is megjelennek, ami a bevonatok számottevő vastagságára utal. Habár a templat eltávolításával a fényáteresztés növekszik, a pórusos bevonat fényáteresztése csak kismértékben haladja meg a kompakt szilikabevonatokét (vö. 5. ábra).

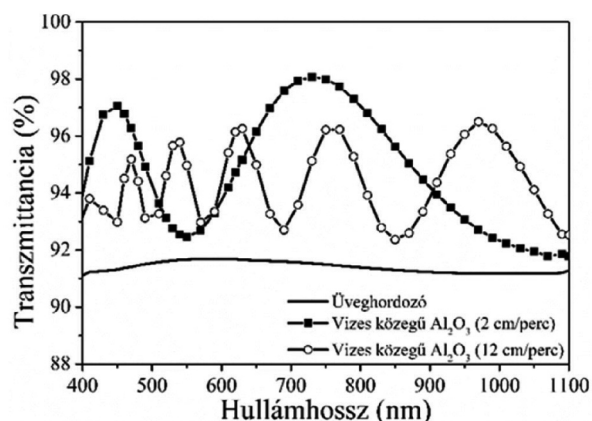
6. Táblázat. A 8. ábrán feltüntetett minták transzmittancia spektrumainak optikai elemzéséből nyert adatok: maximális fényáteresztés nagysága és helye (T_{\max} /hullámhossz), törésmutató (n), rétegvastagság (d) és porozitás (P) 100 °C-os és 480 °C-os hőkezelést követően. A réteghúzás sebessége 3 cm/min.

Hőkezelés	T_{\max} /hullámhossz (%/nm)	n/632.8 nm-nél (-)	d (nm)	P (%)
100 °C	92,99/528	1,493	1318	-
480 °C	97,18/535	1,386	868	14,5

A vizes szolokból húzott bevonatok vastagsága jelentősen nagyobb, mint a hasonló körülmények között, de alkoholos közegű szolokból (vö. 1. táblázat, 4 cm/min) előállított mintáké. Ez feltehetően a vizes közegű kolloid rendszer viszonylag nagy viszkozitásának tulajdonítható. Ezek a vastag bevonatok, a szakaszos fényáteresztésük miatt speciális optikai alkalmazásokra ugyan alkalmasak lehetnek (a minták által mutatott interferenciaszíneik esztétikai élményt is nyújthatnak), de nem képesek a fényáteresztést a teljes látható tartományban egyöntetűen megnövelni. Reményeink szerint azonban kolloidkémiai eszközökkel befolyásolhatjuk a prekursor szolok tulajdonságait, így a belőlük előállítható bevonatok viselkedésének szabályozása is lehetővé válik.

2.3.2. Pórusos alumínium-oxid bevonatok vizes közegű prekursor szolokból

Vékony alumínium-oxid bevonatok számos (pl. optikai és szenzorikai) területen nyerhetnek alkalmazást. Irodalmi receptúra továbbfejlesztésével²⁶ vizes közegű prekursor szolokból alakítottunk ki pórusos $-Al_2O_3$ bevonatokat üveghordozókon. A mártásos technikával előállított bevonatok transzmittancia spektruma, valamint a spektrum analíziséből nyert paraméterek (maximális transzmittancia, rétegvastagság, törésmutató és porozitás) a 10. ábrán, ill. a 7. táblázatban láthatók.



10. Ábra. Vizes közegű alumínium-oxid prekursor szolokból mártással létesített bevonatok és az üveghordozó transzmittancia spektruma. A réteghúzás sebessége 2 és 12 cm/min.

7. Táblázat. A 10. ábrán feltüntetett minták transzmittancia spektrumainak optikai elemzéséből nyert adatok: maximális fényáteresztés nagysága és helye (T_{\max} /hullámhossz), törésmutató (n), rétegvastagság (d) és porozitás (P) különböző réteghúzási sebességek (2 és 12 cm/min) esetén.

Réteghúzás sebessége	T_{\max} /hullámhossz (%/nm)	n/632.8 nm-nél (-)	d (nm)	P (%)
2 cm/min	95,86/356	1,353	407	21,1
12 cm/min	97,10/446	1,378	1223	16,1

Megfigyelhető, hogy a bevonatok az alumínium-oxid viszonylag nagy törésmutatójának ellenére (1,75-1,80)²⁷ növelik az üveghordozó fényáteresztését, bár a növekedés – a bevonatok vastagsága miatt megjelenő transzmittancia extrémumok miatt – nem egyenletes (10. ábra). A nagyobb sebességgel (12 cm/min) húzott bevonat vastagsága mintegy 1200 nm (7. táblázat). A szol-gél folyamatokban előállított alumínium-oxid bevonatok általában üreges szerkezetűek, ami annak tulajdonítható, hogy a prekursor szolok alumínium-oxid szemcséket tartalmaznak. Számos esetben (pl. védőbevonatok kialakítása érdekében) a fejlesztő munka arra irányul, hogy tömörebb bevonatokat állítsanak elő. Ehhez védőkolloidokat (pl. polivinilpirrolidon) alkalmaznak, hogy gátolják a szemcsék növekedését a szolok készítése során²⁸. Ezt a célt szem előtt tartva olyan eljárást fejlesztettünk ki²⁹, aminek révén kompakt fénycsövek belső felülete kompakt (tömör szerkezetű) alumínium-oxid bevonattal borítható, mely gátolja a Hg „szökését” a belső gáztérből, és egyben a fénykibocsátást is növeli. Csövek és kapillárisok belső felületei egy a közlekedőedény-elv alapján működő („slip casting”) technikával vonhatók be kívánt vastagságú rétegekkel.

3. Összefoglalás

Közleményünkben a BME Kolloidkémiai Csoportjának amorf szilícium-dioxid (szilika) és alumínium-oxid bevonatokkal kapcsolatos kutató-fejlesztő munkáját ismertettük. A fényáteresztő bevonatok kolloidkémiai (LB- és szol-gél technikával való) előállításáról, jellemzéséről és felhasználásáról készült beszámolóban nemcsak az utóbbi évek eredményei, hanem eddig nem publikáltak is megjelennek. A legfontosabb eredményeket pontokba szedve foglaljuk össze:

1. Megmutattuk, hogy a szol-gél eljárás alapuló mártásos technikával létesített szilikabevonatokkal legalább olyan mértékű fényáteresztés-növelés érhető el üvegen, mint a Langmuir–Blodgett-technika alkalmazásával (99-100%), és a maximális fényáteresztés tartománya viszonylag egyszerűen szabályozható a réteghúzási sebességgel.

2. Speciális szol-gél eljárást fejlesztettünk fényáteresztést növelő, mezopórusos szilikabevonatok előállítására kereskedelmi minőségű polikarbonát hordozókon. A bevonatok kondicionálását csak 120 °C-on végezzük, ezért a pórusképző felületaktív anyagokat extrahálással távolítjuk el. A fényáteresztés időbeli állandóságát a minták ammónia gőzterű öregítésével biztosítjuk. A viszonylag vékony (100-120 nm) bevonatok legalább 500 napig megőrzik maximális fényáteresztésüket (> 98%).

3. A mártási eljárás ismétlésével (különböző prekursor szolokból kiindulva) olyan kétrétegű szilikabevonatokat fejlesztünk üveghordozókon, amelyek képesek a maximális fényáteresztés tartományának kiszélesítésére (*broadband anti-reflection*), és védelmet biztosítanak az üvegből kimigráló Na^+ és Ca^{2+} ionok fényáteresztést csökkentő hatásával szemben.

4. Többrétegű szol-gél szilikabevonatokat fejlesztettünk mártásos technikával korrózióvédő alkalmazások céljából, valamint, hogy jellemezzük a bevonatok permeabilitását. Úgy találtuk, hogy a Zn-hordozón kialakított bevonatok közül a mezopórusos rétegek legalább olyan jól teljesítettek, mint a tömör szerkezetűek. Ebben szerepet játszhat az, hogy a pórusok a hordozó felőli oldalon zártak, illetve, hogy a pórusos bevonatok prekursor szolja nagyobb fedőképességet biztosít az érdes Zn felületén.

5. Környezetvédelmi szempontokat szem előtt tartva számos kísérletet végeztünk vizes közegű prekursor szolokból kiinduló szol-gél bevonatok fejlesztése céljából. Az üvegfelületen előállított szilika, valamint alumínium-oxid bevonatok vastagsága jelentősen meghaladja az alkoholos közegből kialakított bevonatokét, ezért a fényáteresztés növekedése nem egyenletes a látható tartományban (a magasabb rendű interferencia-maximumok megjelenése miatt). Ennek előnyei is vannak azonban. Megmutattuk, hogy viszonylag vastag (ca. 1000 nm), megfelelő porozitású alumínium-oxid bevonatok – kompakt fénycsövek belső felületén alkalmazva – képesek a Hg szökésének gátlására, azaz a kompakt fénycső élettartamának növelésére.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok, eszközök és módszerek

A szintézishez a prekursor szolokat etanolos (Reanal, >99,7%), 2-propanolos (Reanal, >99,7%) és vizes (MilliQ 18.2 M μ -cm, Millipore Simplicity 185) közegben állítottuk elő. A Stöber-szilikarészecskéket, valamint a szilika prekursor szolokat tetraetoxi-szilánból (TEOS, Reanal, >99%), míg az Al_2O_3 prekursor szolokat alumínium-triizopropoxidból (AIP, Sigma-Aldrich, >98%) készítettük. A bázikus katalízishez 2 M-os vizes ammóniaoldatot (NH_4OH , Reanal, 25%), a savas katalízishez pedig 0,1 M-os vizes sósav oldatot (HCl, Carlo Erba, 37%, purum p.a), valamint 65%-os salétromsavat (HNO_3 , Carlo Erba, 65%) használtunk. A pórusok kialakításához Pluronic PE10300, Pluronic PE10500, Pluronic P123 (BASF reagens), és hexadecil-trimetil-ammónium-bromid (CTAB, Reanal) felületaktív anyagot adtunk. Minden esetben MilliQ vizet használtunk. A bevonatokat mikroszkóp tárgylemezen (76×26×1 mm, Thermo Scientific, Menzel Gläser), polikarbonát-hordozón (PC, 50×25×2,1 mm, LEXANTM, XL102UV), cinklemezen (76×26×0,65 mm, Bronzker Bt.) és szilíciumhordozón (40×30×0,5 mm, Siegert Wafer) alakítottuk ki. A mártásos eljárás során réteghúzó készüléket (Plósz Mérnökiroda Kft., Magyarország) alkalmaztunk. Előzetesen a szilárd hordozókat megtisztítottuk^{11,19}. A minták fényáteresztését UV-Vis spektrofotométerrel mértük normál beesési szögél. A spektrumokból maximális

fényáteresztést, vékonyrétegoptikai modellek illesztésével törésmutatót és rétegvastagságot, a Lorentz-Lorenz összefüggéssel porozitást határoztunk meg³⁰⁻³².

HR-TEM-es (nagy felbontású transzmissziós elektronmikroszkópia) vizsgálatokkal a szilíciumhordozóra felvitt pórusos szilikabevonatok pórusszerkezetét és rétegvastagságát tanulmányoztuk (300 kV, JEOL 3010 HRTEM). Ellipszo-porozimetriás vizsgálatokkal a szilíciumhordozóra felvitt pórusos szilikabevonatok rétegvastagságát, törésmutatóját (Cauchy modell), porozitását és pórusméreteloszlását határoztuk meg (Semilab, PS-2000). Az optikai vizsgálatokat általában 275 - 800 nm-es hullámhossz tartományban végeztük, míg a gőzadszorpciós izotermákat – toluollal – 300 K-en határoztuk meg.

4.2. Bevonatok előállítása

A szilárd hordozós szilika, Al_2O_3 , valamint Langmuir-Blodgett-típusú bevonatok kialakításához különböző prekursor szolokat, illetve Stöber-szilikaszolokat állítottunk elő. A szolok szintézise szilícium- vagy alumínium-alkoxid prekursor vegyületek alkoholos vagy vizes közegű, sav- vagy báziskatalizált hidrolízisén és polikondenzációján alapul. Mezopórusos szol-gél bevonatok létesítéséhez a prekursor szolokban pórusképző anyagokat (cetiltrimetil-ammóniumbromid, Pluronic triblokk kopolimerek és polivinilpirrolidon) használtunk.

A szol-gél bevonatokat általában mártásos eljárással vittük fel üveg, polikarbonát, szilícium és cinklapok felületére. Az LB-típusú filmeket üveghordozón alakítottuk ki Wilhelmy-filmmérlegben, a kombinált bevonatokat e két módszer egymást követő alkalmazásával hoztuk létre. A rétegeképzés során a hordozók mindkét oldalát bevontuk. Ezt követően a bevonatokat – a szubsztrátumtól, ill. a kísérleti megfontolásoktól függően különböző hőmérsékleten (100 °C, 120 °C, 300 °C, 410 °C, 450 °C, 480 °C és 500 °C) kondicionáltuk. A kondicionálás időtartama nagyobb hőmérsékletű kezelés esetén jellemzően 1 óra, míg kis hőmérsékletű kezeléseknél 13 óra.

4.3. Bevonatok utókezelése

A megnövelt fényáteresztésű és időtálló szilikabevonatok kialakítása céljából a még micellaképző anyagot tartalmazó bevonatokat ammóniás gőztérben öregítettük. Ennek hatására a még lehetséges kémiai reakciók (hidrolízis és polikondenzáció) végbemennek, és a pórusos váz ellenállóbbá válik a zsugorodást előidéző kolloid-öregedési folyamatoknak.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Ábrahám Attilának, Deák Andrásnak, Deme Istvánnak, Hild Erzsébetnek, Inczedy Annának, Kabai Jánosnének, Kun Dávidnak, Liana Muresannak, Nagy Norbertnek, Papp Dánielnek, Schneider Martinnak, Szabó Gabriellának és Varga Dániel Szilárdnak a kutatómunkához nyújtott segítségükért, támogatásukért.

Köszönetet illeti a BASF Hungária Kft.-t a Pluronic termékcsalád biztosításáért.

A kutatómunka a Román-Magyar kétoldalú együttműködés (TÉT-12-RO-1-2013-0011), az OTKA-NKTH CK 78629, valamint a „BME K+F+I stratégia” projektjének keretében készült, megvalósítását a TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 program támogatta.

A közlemény elkészítését a Hungaro Lux Light Kft.-vel megvalósuló kutató-fejlesztő munka inspirálta (Horizon 2020, 683541 sz. projekt).

Albert Emőke publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalomjegyzék

- Raut, H. K.; Ganesh, V. A.; Nair, A. S.; Ramakrishna, S. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4* (10), 3779-3804. <https://doi.org/10.1039/c1ee01297e>
- Ragesh, P.; Ganesh, V. A.; Nair, S. V.; Nair, A. S. *J. Mater. Chem.* **2014**, *2*, 14773-14797. <https://doi.org/10.1039/C4TA02542C>
- Bazaka, K.; Jacob, M. V.; Chrzanowski, W.; Ostrikov, K. *RCS Adv.* **2015**, *5*, 48739-48759. <https://doi.org/10.1039/C4RA17244B>
- Mahadik, D. B.; Lakshmi, R. V.; Barshilia, H. C. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2015**, *140*, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2015.03.023>
- Vasicek, A. *Optics of thin films*; North Holland Publishing Company: Amsterdam, 1960.
- Nagy, N.; Deák, A.; Hörvölgyi, Z.; Fried, M.; Agod, A.; Bársony, I. *Langmuir* **2006**, *22*, 8416-8423. <https://doi.org/10.1021/la061259j>
- Ozin, G. A.; Arsenault, A.; Cademartiri, L. *Nanochemistry: A Chemical Approach to Nanomaterials*; Royal Society of Chemistry, London, 2008.
- Deák, A.; Székely, I.; Kálmán, E.; Keresztes, Z.; Kovács, A. L.; Hörvölgyi, Z. *Thin Solid Films* **2005**, *484*, 310-317. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2005.01.096>
- Brinker, C. J.; Scherer, G. W. *Sol-Gel Science The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*; Academic Press, Boston, 1990.
- Grosso, D. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 17033-17038. <https://doi.org/10.1039/c1jm12837j>
- Kócs, L.; Albert, E.; Tegze, B.; Kabai-Faix, M.; Major, C.; Szalai, A.; Basa, P.; Hörvölgyi, Z. *Period. Polytech. Eng.* **2018**, *62*, 21-31. <https://doi.org/10.3311/PPch.10550>
- Albert, E.; Cotelan, N.; Nagy, N.; Sáfrán, G.; Szabó, G.; Muresan, L. M.; Hörvölgyi, Z. *Microporous Mesoporous Mater.* **2015**, *206*, 102-113. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.12.021>
- Dabóczy, M.; Albert, E.; Agócs, E.; Kabai-Faix, M.; Hörvölgyi, Z. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *136*, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.09.025>
- Detrich, Á.; Hild, E.; Nagy, N.; Volentiru, E.; Hörvölgyi, Z. *Thin Solid Films* **2012**, *520*, 2537-2544. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.10.161>
- Hörvölgyi, Z.; Kabai, J.; Albert, E.; Kócs, L.; Major, Cs. F.; Antireflection films and its use on a substrate. WO/2017/216592, 2017. (benyújtott szabadalom)
- Belleville, P. F.; Floch, H. G. *Sol-Gel Opt. III* **1994**, 2288, 25-32. <https://doi.org/10.1117/12.188957>
- Godzsák, M.; Acélemezek színező tűzhorganyzása cink-mangán fémolvadékkal, Miskolci Egyetem Műszaki Anyagtudományi Kar Kerpely Antal Anyagtudományok- és Technológiák Doktori Iskola, 2017.
- Levai, G.; Godzsák, M.; Török, T. I.; Hakl, J.; Takáts, V.; Csik, A.; Vad, K.; Kaptay, G. *Metall. Mater. Trans. A* **2016**, *47* (7), 3580-3596. <https://doi.org/10.1007/s11661-016-3545-0>
- Volentiru, E.; Nyári, M.; Szabó, G.; Hörvölgyi, Z.; Muresan, L. M. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2013**, *58*, 61-66. <https://doi.org/10.3311/PPch.7302>
- Albert, E. Mezopórusos szol-gél bevonatok: előállítás, jellemzés, alkalmazás, PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2015.
- Albert, E.; Hörvölgyi, Z. *Magy. Kémiai Folyóirat* **2017**, *123* (3), 138-146. <https://doi.org/10.24100/MKF.2017.03.138>
- Helsch, G.; Radlein, E.; Frischat, G. H. *J. Non. Cryst. Solids* **2000**, *265* (1-2), 193-197. [https://doi.org/10.1016/S0022-3093\(99\)00880-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3093(99)00880-7)
- Kun, D. Porózus Al₂O₃ bevonatok: előállítás és jellemzés, Szakdolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2010.
- Zámbó, D. Mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatok előállítása és jellemzése, Szakdolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2010.
- Ogawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7941-7942. <https://doi.org/10.1021/ja00096a079>
- Chen, Y.-C.; Al, X.; Huang, C.-Z. *Mater. Sci. Eng.* **2000**, *77*, 221-228. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(00\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(00)00017-6)
- Al₂O₃ törésmutató <https://refractiveindex.info/?shelf=main&book=Al2O3&page=Malitson-o> (hozzáférés Aug 8, 2017).
- Inczédy A. Alumínium-oxid bevonatok előállítása szol-gél eljárással, Diplomamunka, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2012.
- Deme, I. K.; Budai, M.; Hörvölgyi, Z.; Kabai, J. M.; Fluorescent lamp of improved lumen maintenance and mercury consumption. US8629608 B2, 2011.
- Lorentz H. A. *The theory of electrons and its applications to the phenomena of light and radiant heat*; Leipzig: B.G. Teubner; New York: G.E. Stechert, 1916.
- Grigoriev, D.; Gorin, D.; Sukhorukov, G. B.; Yashchenok, A.; Maltseva, E.; Möhwald, H. *Langmuir* **2007**, *23* (24), 12388-12396. <https://doi.org/10.1021/la700963h>
- Mogilnikov, K. P.; Baklanov, M. R. *Electrochem. Solid-State Lett.* **2002**, *5* (12), F29-F31. <https://doi.org/10.1149/1.1517771>

Colloid chemical approach to the preparation of nanostructured, transparent coatings

Coatings having visible light transparency are of great practical importance in many fields of application. Those are utilised in photovoltaic devices, for improving light transmittance (anti reflection, coatings), ensuring photocatalytic, water repellent and antibacterial properties of different substrates, and in any applications in which light transparency is a requirement.

Thin, nanostructural (colloid) coatings can increase the light transmittance of transparent substrates due to the light interference phenomenon. The transmittance is dictated by the refractive index and thickness of the coating provided if absorption and scattering of illuminating light does not happen.

Nanostructures can be prepared by two different ways: nanochemical and nanophysical. The nanochemical (bottom up) methods first synthesize the building blocks (colloid particles) of nanostructures from small molecules or ions from which the structures can be formed generally in self-organizing processes. Nanochemical methods - unlike nanophysical (top down) methods - are relatively cheap and precise enough, considering the requirements of applications. Among the nanochemical methods, the Langmuir-Blodgett (LB)-type and sol-gel methods are especially important in coating technology.

LB-type coatings can be made in film balances. The first step of preparation is spreading the solid particles from their volatile, non-aqueous dispersion onto the surface of an aqueous phase in a Langmuir trough. Prior to spreading a solid substrate (typically a plate) is immersed into the aqueous phase (perpendicular to the surface) which is at a certain compressional degree of the particulate film (Langmuir-type film) pulling out from the surface. As a result of this process a close-packed particulate monolayer is deposited onto the both sides of the plate (Langmuir-Blodgett technique, LB-type film). The thickness of the LB-type coating can be tailored by the particulate sizes and by repeating the depositing process.

The first step of fabricating sol-gel coatings is preparing the precursor sols by (controlled) hydrolysis and subsequent polycondensation of metal-salts or -alkoxides typically at room temperature. The aforementioned processes can be accelerated by basic or acidic catalysis. The resultant aqueous or non-aqueous sols contain metal-oxide microphases and/or inorganic linear polymers (e.g. polysiloxane chains). The precursor sols can be deposited onto solid supports by different techniques (dip-coating, spin-coating, slip casting, etc.). As a result of film formation, the dispersion phase will evaporate and reaching the gel point a three-dimensional network of colloid particles (lyogel) will form on the surface of solid substrates. After drying the lyogel coating, the final step is a heat treatment typically at 400-500 °C for a required time period (conditioning). The chemical processes will be completed during the conditioning which will result an adhering xerogel on the solid support. Deposition of layers is frequently carried out by dip coating technique. A solid support which previously was immersed into the precursor sol is pulling out at a suitable speed from the sol, by means of a liquid film forms on the support. The thickness of the final coating can conveniently be controlled by the withdrawal speed.

Mesoporous coatings can be obtained from precursor sols with and without additives. No additive is necessary if the precursor sol contains solid microphases. If oxide precursors are present as macromolecules, some micelle forming agent (templates) should be added to the precursor sol. Mesoporous silica

coatings, e.g., can be prepared in the presence of cationic surfactants (like cetyltrimethylammonium bromide) or triblock copolymers. These additives can form micelles during the film deposition which can be removed from the coating during the conditioning (typically < 500 °C) or solvent extraction. As a result of different treatments open porosity with pore sizes of 2-10 nm can be formed.

Langmuir-Blodgett-type and sol-gel silica coatings having significant visible light transmittance are in the focus of research interest of Centre for Colloid Chemistry at Budapest University of Technology and Economics. This study reports about the recent results related to the preparation, characterization and application of such coatings. The main statements can be summarized in the following points:

1. It was demonstrated, that the light transmittance of glass supported silica coatings prepared in a sol-gel process by dip-coating is nearly equivalent to the transmittance of Langmuir – Blodgett-type films of Stöber silica particles (99-100 %), and the region of the transmittance maximum can easily be controlled by the speed of layer deposition.
2. A special sol-gel procedure was developed to improve the transmittance of mesoporous silica coatings on commercial-grade polycarbonate substrates. The conditioning of the layers was carried out only at 120 °C, thus the pore-forming surfactants should have been removed by solvent extraction. Temporal stability of improved light transmittance was ensured by aging the samples in ammonia vapour. The relatively thin (100-120 nm) coatings kept their maximum transmittance (> 98%) for at least 500 days.
3. Silica coatings composed of a highly porous and a nearly compact layer were prepared by dip-coating the glass substrates consecutively in different precursor sols. The resulting double-layer coatings showed broadband antireflection properties. Additionally, the improved temporal optical stability of these films was also demonstrated. The nearly compact layer at the substrate presumably protects the mesoporous one against the accumulation of Na⁺ and Ca²⁺ ions migrating out of the glass substrate.
4. Permeability of compact and mesoporous silica sol-gel coatings deposited onto Zn substrates were investigated by electrochemical method. By studying the polarisation (Tafel) curves it was concluded that the permeability of mesoporous coatings is comparable or even lower than that of compact ones. This can be explained by the appearance of closed pores from the substrate side and/or the better film forming properties of the precursor sols of porous layers on the zinc substrate.
5. Sol-gel coatings from aqueous precursor sols were prepared and investigated considering the requirements of environmental protection. The thickness of the investigated silica and aluminium-oxide coatings deposited onto glass substrates were found to be significantly higher (ca. 1000 nm) than their counterparts prepared from alcoholic media. Though the improvement of light transmittance is not uniform in the visible wavelength range for such thick layers (due to the appearance of higher-order interference extrema in the transmittance spectra), this can be beneficial for the protective properties: we reported about the development of relatively thick (ca. 1000 nm) aluminium-oxide coatings for “fluorescent lamp of improved lumen maintenance and mercury consumption”.

Szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPIONs) teranosztikai célú fejlesztése

TOMBÁ CZ Etelka^{a,*}, SZEKERES Márta^a, ILLÉS Erzsébet^a, JEDLOVSZKY-HAJDÚ Angéla^b, TÓTH Y. Ildikó^a, NESZTOR Dániel^a és SZABÓ Tamás^a

^aVizes Kolloidok Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Aradi vértanúk tere 1.

^bNanokémiai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

1. Bevezetés

A szuperparamágneses vasoxid nanorészecskék (superparamagnetic iron oxide nanoparticles - SPIONs) különleges tulajdonságai révén – rejtelmeket már több mint egy évtizede kutatjuk – egyedi lehetőségek nyílnak orvosi biológiai alkalmazásukra. Segítségükkel megvalósítható a terápiával kapcsolt diagnosztika (teranosztika), mivel igen hatékony MRI kontraszt ágensek és lokális hipertermiás kezelésre is alkalmasak, valamint a SPION nanoszerkezetekkel a hatóanyag szállítás is lehetővé válik. A teranosztikai álmot megvalósító készítményeknek azonban szigorú kritériumoknak, pl. a toxicitás, a kémiai stabilitás, az egységes méret és diszperzió stabilitás kell megfelelniük. A mágneses nanorészecskék közül a magnetit/maghemit a leginkább kutatott, ennek oka valószínűleg az, hogy élőszervezetekben a vasoxidok előfordulnak, metabolizmusuk ismert. Az orvosi biológiai alkalmazásuknál kizáró az aggregáció bioreleváns (főleg az adott pH, só- és fehérjetartalom) közegben, inhomogén mágneses térben, mivel a nanorészecskék összetapadása nagy aggregátumokat hoz létre, ami elzárja a véredet, így végzetes következményekkel járhat *in vivo*.

A mágneses nanorészecskék orvosi biológiai alkalmazásához kapcsolódó kutatások napjainkban igen népszerűek. A legtöbb megjelent áttekintő cikkek közül csak néhányat említve, amelyekben összefoglalják a magnetit nanorészecskék szintézisének és stabilizálásának lehetőségeit,¹ a multifunkciós mágneses nanorészecskékkel a célzott hatóanyag szállítási,² a modern teranosztikai^{3,4,5} és a hipertermiás⁶ alkalmazáshoz kapcsolódó újabb eredményeket, kutatási irányokat, a lehetőségeket és kihívásokat⁴, az *in vivo* és *in vitro* orvosi biológiai alkalmazások mellett az *in silico* tanulmányokat⁷. A mesterségesen előállított mágneses nanorészecskék környezeti alkalmazásai, főleg a szennyezés akkumuláció és mágneses szeparáció mellett az orvosi biológiai lehetőségeket, mint a hatóanyag szállítás, a hipertermia, a rádióterápia és a gén manipuláció, valamint a kapcsolódó fizikai-kémiai tulajdonságokat, úgymint a méretet, az alakot és a mágneses arculatot, továbbá az részecske aggregációt és ennek megelőzését, azaz a kolloid stabilitás növelés újabb módszereit is tárgyalják.⁸ A közelmúltban az együttműködő partnereinkkel közösen mi is írtunk egy áttekintést a mágnesesen érzékeny nanorendszerek tervezésének és szintézisének újabb irányzatairól.⁹

Hol és mikor kapcsolódtunk a SPIONs teranosztikai célú nemzetközi kutatásához? Természetes polikarboxilátok (huminsavak) adszorpcióját vizsgáltuk agyagásvány és oxid, köztük vasoxid nanorészecskéken, valamint a felületmódosítás részecske aggregációra gyakorolt hatását tisztáztuk összetett környezet-releváns modell rendszerekben. 2002-ben Miskolcon a Bárány Sándor által szervezett nemzetközi IAP (Interfaces Against Pollution) konferencián a magnetit huminsav kölcsönhatást bemutató poszter¹⁰ egyik képén Vékás László (Magnetic Fluid Laboratory, Romanian Academy-Timisoara, Romania) felfedezte, hogy mágneses folyadékot állítottunk elő. Könnyű volt Neki, hiszen Ő akkor már a mágneses folyadékok klasszikusának számított nemzetközi szinten. Számára csupán az volt érdekes, hogy nekünk vizes közegben sikerült olyan tökéletesen diszpergálni a magnetit nanorészecskéket, hogy inhomogén mágneses térben az egyedi részecskék nem, csak a sokaságuk mozdul el; azaz külső mágneses térrel manipulálható a szuperparamágneses vasoxid nanorészecskéket (SPIONs) homogén eloszlásban tartalmazó folyadék, azaz a mágneses folyadék. A környezeti rendszerekhez kötődő nemzetközi szinten elismert kutatásaimat csak 2 évvel később adtam fel a 10. Mágneses folyadék konferencián Braziliában (10th International Conference on Magnetic Fluids, Guarujá, São Paulo, Brazil - August 02 - 06 - 2004), ahová szerencsésen egy 2 az 1-ben utazással jutottam el, mivel egy hét elcsúszással Sao Paulo-hoz közel volt egy huminsavas konferencia (12th Meeting of International Humic Substance Society, Sao Pedro, Brazil - July 26-30, 2004) is, ahová teljes költségtérítéssel meghívtak (akkor az IHSS International Board-jának a választott tagja voltam). Szóval Guarujá-ban az óceán partján sétálva, a szakma kiválóságaival beszélgetve világosodott meg, hogy a vizes rendszerek kolloid stabilitása területén felhalmozott ismereteimet kiválóan tudom hasznosítani e területen. Mivel a huminsavak kémiaiailag rosszul definiáltak, más stabilizáló ágens kellett keresni. A korábbi határfelületi egyensúlyi koncepciókn¹¹ és a fémoxid részecskék felületi komplexálására vonatkozó tapasztalataink^{12,13} alapján a polikarboxilátokra esett a választás. A felületi megkötődés mennyiségét adszorpcióss¹⁴, minőségét pedig felületi spektroszkópia (FTIR-ATR, XPS)^{15,16,17} mérésekkel jellemeztük.

* Jelenlegi cím: Élelmiszer-mérnöki Intézet, Mérnöki Kar, Szegedi Tudományegyetem, 6725 Szeged, Moszkvai krt. 5-7. e-mail: tombacz@chem.u-szeged.hu

Meddig jutottunk? Felhívtuk a figyelmet, hogy a kolloid stabilitás *in vivo* körülmények között elvárt szintre növelése csak elektrosztatikus stabilizálással lehetséges és hogy érdemes a kolloid stabilitást koagulálás kinetikai mérésekkel jellemezni a költséges *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok előtt¹⁸. A SPIO nanorészecskék felületén sok ponton kémiaiilag kötött makromolekulás védőréteg óvja meg a részecskéket az aggregációtól, biztosítja az elvárt kémiai és kolloid stabilitást bioreleváns körülmények között^{15,17,19}. A részecskék nem közvetlenül, hanem a felületükön lévő védőrétegen keresztül érintkeznek a környezetükkel, kialakul az adott szerkezetű bionano határfelület,²⁰ amitől függ a kölcsönhatásuk a bioentitásokkal, főleg fehérjékkel, sejt membránokkal. A mesterséges nanoanyagok tervezett vénás adminisztrációja esetén (pl. MRI kontrasztanyagok) a hemokompatibilitásuk vizsgálata elengedhetetlen, amit több cikkünkben is bemutatunk.^{15,18,19} Ami a SPIONs teranostikai potenciálját illeti, az orvosi biológiai alkalmazások a mágneses mag, vagy a mag és burkolat, vagy főleg a védőréteg tulajdonságaitól függenek. Így például a mágneses mag tulajdonságaitól függ a hipertermiás hatékonyság, viszont a burkolat hidrofilitása által is befolyásolt a kontraszt fokozó hatás az MR képzéskorban, csak a burkolat kémiaiájától függ azonban a hatóanyag szállítás (pl. hidrofób réteg képes vízben rosszul oldódó molekulákat – doxorubicint - szolubilizálni) és a biofunkció graftolása (pl. felületi –COOH csoportokhoz észter, vagy amid kötésen keresztül).

A vas-oxid nanorészecskék orvosi biológiai alkalmazását célzó intenzív kutató-fejlesztő munkánk célja volt szuperparamágneses, főleg magnetit és maghemit részecskék szintetizálása és polianionos védőréteggel való borítása annak érdekében, hogy biológia mátrixokban (pl. vérben) is stabilis, diagnosztikai (MRI) és terápiás (hipertermia és hatóanyagszállítás) célokra alkalmas biokompatibilis mágneses folyadékot (MF) állítsunk elő. Jelen cikkben néhány érdekes részletet idézünk fel korábbi munkáinkból.

2. Biokompatibilis szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPIONs) előállítása és jellemzése

2.1. Mágneses vas-oxid részecskék szintetizálása: méretfüggés a nano mérettartományban

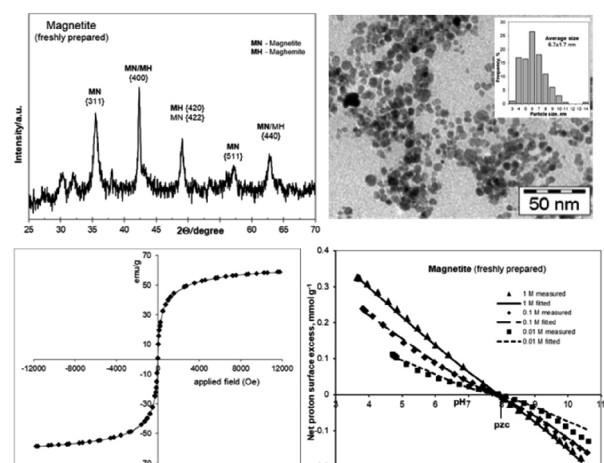
A magnetit (Fe_3O_4) II-es és III-as oxidációs állapotú vas-ionokat is tartalmazó ferrimágneses vas-oxid, oxidációval spontán maghemitté ($-\text{Fe}_2\text{O}_3$) alakul, a legelterjedtebb mágneses vas-oxidok.²¹ A ~20 nm-nél kisebb magnetit nanorészecskék szuperparamágneses tulajdonságúak, előállításukra sokféle (fizikai, nedves kémiai és mikrobiológiai) szintézis módszer ismert, pl. egy mostanában megjelent áttekintő cikk⁵ szerint. A nedves kémiai eljárások (ko-precipitáció, hőbomlás, hidrotermális, mikroemulziós, szonokémiai, mikrohullámmal támogatott)⁵ közül legelterjedtebb a vas(II)- és (III)-sók sztöchiometriai keverékének ($\text{Fe}^{2+} + 2\text{Fe}^{3+} + 4\text{OH}^- \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}^+$) ko-precipitációja. Ez utóbbi 3-17 nm-es jól kristályosodott magnetit nanorészecskék nagy mennyiségű előállítására alkalmas, a részecskék azonban viszonylag széles mérettartományban keletkeznek, a rendszer polidiszperz. A szintézis módszert Zrinyi Miklós (Lágy anyagok Laboratóriuma, Budapesti Műszaki Egyetem) korábban már

hasznalta mágneses hidrogélek előállítására, munkatársaitól vettük át. Kidolgoztunk egy ultrahangos kezeléssel intenzifikált hidrotermális öregítési eljárást, amellyel sikerült a részecskék méretét növelni és a minták polidiszperzitását csökkenteni.²² Az újabb trendeket, különös tekintettel az egy- és többmagvú (single- and multicore) SPIO nanorészecskék képződésére kritikusán elemeztük a mostanában megjelent áttekintő cikkünkben.⁹ A szintézisek tervezésénél fontos, hogy milyen felhasználásra szánjuk a részecskéket. A többmagvú SPIONs kitűnnek nagy hipertermiás hatékonyságukkal.²³

A koprecipitációs módszerrel magnetit szintetizáltunk. A frissen előállított nanorészecskék magnetit kristályszerkezetét XRD módszerrel azonosítottuk, méretét és morfológiáját TEM képpel jellemeztük (1. ábra). A részecskék szuperparamágneses tulajdonságát a VSM módszerrel mért magnetizációs görbék reverzibilitása (hiszterézis mentessége) mutatja (1. ábra). Vizes közegben a magnetit nanorészecskék felületi aktív helyei (Fe-OH) a pH-tól függően protonálódnak $\text{Fe-OH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Fe-OH}_2^+$ és deprotonálódnak $\text{Fe-OH} \rightarrow \text{Fe-O}^- + \text{H}^+$ vagy $\text{Fe-OH} + \text{OH}^- \rightarrow \text{Fe-O}^- + \text{H}_2\text{O}$. A kialakult felületi töltéssűrűséggel arányos nettó felületi proton többlet pH-függés kísérleti pontjait és a felületi komplexálási modellel²⁴ illesztett²⁵ függvényeit²⁶ az 1. ábrán mutatom be.

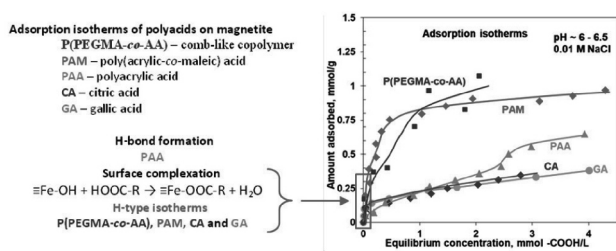
2.2. A SPIONs utólagos burkolása polikarboxilátokkal

A csupasz SPION részecskék aggregálódnak épp a biológiai rendszerekben leggyakrabban előforduló pH intervallumban (pl. pH~7,3-7,4 a vérben). Ezért és a felületi aktív helyeik reaktivitása, valamint a biológiai funkciók kapcsolása érdekében a részecskék felületét be kell fedni, ill. módosítani kell. Az irodalom szerint lehetséges a szintézis során spontán létrejövő felületi réteg kialakulás (in situ coating), a szintézis utáni (post-coating) adszorpció, ill. a funkcionális molekulák kötése (grafting).⁴ Mi az előbbi preferáltuk, a jól definiált SPION részecskék felületét különféle szerves polisavakkal burkoltuk.



1. Ábra A szintetikus magnetit nanorészecskék kristályszerkezeti azonosítása (röntgen diffraktogram – bal oldal fent), méret és morfológiai (TEM kép – jobb oldal fent), mágneses (magnetizációs görbe – bal oldal lent), valamint pH-függő felületi töltéssűrűség jellemzése (nettó proton felületi többlet pH-függés – jobb oldal lent).²⁶ A magnetizációs mérések L. Vekas laboratóriumában (Magnetic Fluid Laboratory, Romanian Academy-Timisoara, Romania) készültek.

A SPIONs szintézise, tisztítása és fentebb ismertetett jellemzése után a kereskedelemben kapható kis és nagy molekulájú, sok karboxilcsoportot tartalmazó szerves vegyületek, valamint Iván Béla akadémikus Polimerkémiai csoportjában (MTA TTK, Budapest) szintetizált, etoxi- és karboxil csoportot tartalmazó fésűs kopolimerek adszorpcióját vizsgáltuk (2. ábra). Feltételeztük, hogy a felületi kötés a polisavak karboxil csoportjain keresztül jön létre, ezért a makromolekulák koncentrációját azok -COOH csoportjainak moláris mennyiségére vonatkoztattuk, ami például poliakrilsav esetén megfelel a monomerek moláris koncentrációjának. Az adszorpciós izotermák nagy affinitásúak, a kis molekulák (CA- citromsav, GA- galluszsav) a felület heterogén katalitikus hatására polimerizálódnak.²⁷



2. Ábra Polisavak adszorpciója magnetiten.^{14,17} A mennyiségi összehasonlíthatóság érdekében a nagy molekulájú polisavak egyensúlyi koncentrációját és adszorbeált mennyiségét is karboxilcsoport tartalmuk anyagmennyiségére vonatkoztattuk.

A szerves anyagok főleg -COOH csoportjaikon keresztül létrejött felületi kötéseit FTIR-ATR (néhány példa a sáv eltolódásokra az 1. táblázatban látható) azonosítottuk. A szerves anyagok jelenlétét XPS spektroszkópiával is bizonyítottuk,²⁷ valamint azt is, hogy a kimagaslóan hidrofíll P(PEGMA-co-AA) fésűs kopolimer (amit poli(etilén glikol) metil éter metakrilát (PEGMA) makromonomer és akrilsav (AA) kis molekulájú monomer kémiai kapcsolásával szintetizáltak) a magnetit felületen a víz molekulák teljes kiszorításával adszorbeálódik.¹⁷ Az XPS spektrumokat Kolozsváron Rodica Turcu (National Institute R&D for Isotopic and Molecular Technologies, Cluj-Napoca, Romania) mérte és értékelte ki.

1. Táblázat. A karboxilcsoportok IR sávjainak eltolódása a polisavak magnetiten történő adszorpciója (pH~6.5, I=0.01 M) következtében.^{15,16,30}

Abszorpciós sáv (cm ⁻¹)		$\Delta\nu$ (v _{adszorbeált} - v _{izibed}), cm ⁻¹			
		CA	GA	PAA	PAM
COOH	C=O (~1700)	-	-	17	23
	C-OH (~1280)	-	-	0	0
COO ⁻	aszim. (~1600)	58	0	0	7
	szim. (~1400)	9	-11	0	4

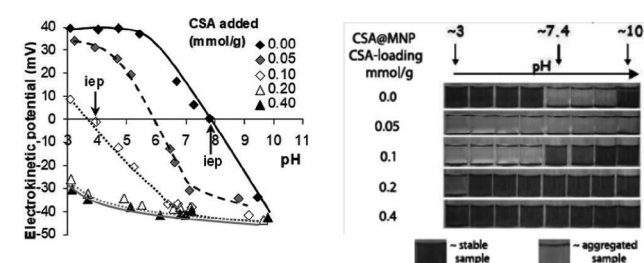
2.3. A polikarboxilátokkal burkolt SPIONs fizikai-kémiai és kolloid karakterizálása

Az orvosi biológiai felhasználáshoz szükséges, de nem elégséges, hogy a vas-oxid részecskék ne legyenek toxikusak; kémiai és kolloid stabilitással kell bírniuk *in vivo* és kompatibilisnek kell lenniük az adott test folyadékkal,

szóval. Például MRI kontrasztanyag célra történő fejlesztésnél a vérrel való kompatibilitás az elvárt, tekintettel az intravénás adminisztrációra. Fizikai-kémiai szempontból a vér adott pH-jú, fiziológiás só, valamint változatos fehérje és sejt tartalmú folyadék. Így javasoltuk ezen paraméterek hatásának laboratóriumi vizsgálatát a SPION részecskék modell diszperzióiban, mielőtt még a drága *in vitro* tesztek elvégzésére sor kerülne.¹⁸

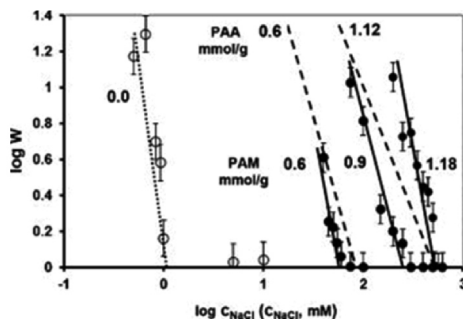
A *kémiai stabilitása* a SPION részecskéknek már laboratóriumi körülmények között sem megfelelő citromsav jelenlétében. Ez utóbbi, noha látszólag jó kolloidstabilitást biztosít, korrozív hatású, mivel elősegíti a vas-ionok kioldódását; a makromolekulás védőrétegek viszont gátolják az oldódást, passzíválják a részecskéket.¹⁸

A polisavak adszorpciója a SPION részecskék felületén spontán folyamat. Növekvő mennyiségük jelenlétében a magnetit *pH-függő részecske töltése és a kolloidstabilitása* jellegzetesen változik. Példaként egy érdekes anyagra, amit magnészes hialuronát hidrogélek előállítására használtunk,²⁸ a kondroitin-szulfátra vonatkozó eredményeket mutatom be a 3. ábrán.²⁹ A csupasz magnetit töltésmentes állapota - izoelektromos pontja (iep) - pH~8 körül van kitűnő egyezésben az 1. ábrán lévő pzc (point of zero charge) értékkel. Ennek környezetében a részecskék elektrosztatikus taszítás hiányában ütközésükkor összetapadnak és kiülednek. A részecskék pozitív töltést hordoznak az iep-nél kisebb pH-kon az Fe-OH helyek protonálódása miatt, míg nagyobbaknál deprotonálódnak és negatív töltésűek lesznek. Nyomnyi mennyiségű (0.05 mmol/g) CSA-t hozzáadva a pH<8 tartományban pozitív töltésű magnetit részecskék felületén a polianionok foltokban kötődnek meg és az ellentétes töltésű felületrészek ütközéskor összetapadnak, a minták a teljes vizsgált pH-tartományban aggregálódnak (3. ábra, jobb oldal a 2. sor üvegecséi). A növekvő mennyiségű CSA a savas pH-k felé tolja el az iep-t, így az aggregációs zónát is, majd a 0,2 mmol/g mennyiségnél nagyobb CSA hozzáadása már elegendő a részecskék teljes beburkolásához, így azok egységesen negatív töltéshordozóvá válnak a teljes vizsgált pH tartományban. A kialakult polianios réteg a sztérikus védő hatás mellett elektrosztatikusan is stabilizálja a SPION részecskéket. A különböző polisav/SPION rendszereknél analóg viselkedést tapasztaltunk.^{14,15,30}



1. Ábra A növekvő mennyiségű kondroitin-szulfát A (CSA) jelenlétében 10 mM NaCl oldatban 24 óra állás után mért pH-függő elektrokinetika potenciál (bal oldal) és kolloidstabilitás (jobb oldal).²⁹ A hozzáadott CSA a dimer egységek 1 g magnetitre vonatkoztatott anyagmennyisége. A mintatartó üvegecsékben a jól stabilizált magnetit részecskék homogén eloszlásúak, nem ülepednek (sötét folyadék), míg az aggregáltak kiüledtek (átlátszó folyadék, vékony fekete üledék) az 1 nap alatt.

A diszpergált kolloidrészecskék hőmozgást végeznek, ütközéseik során összetapadnak, koagulálnak, ha nincs közöttük elektrosztatikus és/vagy sztérikus taszítás. A kolloid tudományokban jól ismert, hogy a diszperziók kolloidstabilitása, elektrolitok növekvő koncentrációjával szembeni ellenállása (sótűrő-képessége) koagulálás kinetikai mérésekkel jellemezhető,³¹ amit viszont nem vagy csak elvétve alkalmaznak az orvosi biológiai célokra fejlesztett SPIONs esetén. A 4. ábrán bemutatom a gyors és lassú koagulálás sebességi állandója hányadosaként definiált és a koagulálás kezdeti szakaszára jellemző DLS részecskeméret növekedési sebességekből számolt stabilitási hányadosok³² só koncentráció függését. A rajzot vonalak (pontosított, szaggatott, folytonos) rendre az egyes rendszerek (csupasz MNP, PAA@MNP, PAM@MNP) lassú koagulálás tartományában mért pontjaihoz illeszkednek, míg a log w=0 tengelyre eső vizont már a gyors koaguláláshoz rendelhetők.



4. Ábra Kolloid stabilitás: a stabilitási hányados logaritmus (log W) a só koncentráció logaritmusának (log cNaCl) függvényében ábrázolva a csupasz (üres jelölő) és a különböző fajlagos mennyiségben (PAA: 0,6 és 1,12 valamint PAM: 0,6; 0,9 és 1,18 mmol COOH/g magnetit) hozzáadott polisavakat tartalmazó magnetit szolok esetén pH~6,5-nél.¹⁵

A gyors koagulálás beindulásához szükséges minimális elektrolit koncentráció, a kritikus koaguláló elektrolit koncentráció (critical coagulation concentration - CCC), amit a gyors és lassú koagulálás tartományára illesztett egyenesek metszéspontja ad meg.

2. Táblázat A csupasz és polisavakkal burkolt magnetit részecskéket tartalmazó szolok CCC értékei pH~6,5-n koagulálás kinetikai mérésekkel meghatározva

Polisavak@MNP	Hozzáadott mennyiség ^a , mmol/g	CCC, NaCl mM	Cikk
Csupasz MNP	0	1	30
CA@MNP	0,3	70	18
GA@MNP	2	20 ^b	14
OA@MNP ^c	~2	208	43
PEG-OA@MNP ^d	~2	225	43
PAA@MNP	1,12	500	30
PAM@MNP	1,18	500	15
HA@MNP	1,5	500	14
PGA@MNP	2	500 ^e	14

^aA PAA, PAM és HA hozzáadott mennyisége a polimerek COOH csoport mólókban megadott mennyiségére van vonatkoztatva.

^bA GA hozzáadásától számított 1 óra állás mért.

^cOA – olajsav, OA@MNP olajsav kettősréteggel stabilizált magnetit.

^dplusz 5 mmol EO/g PEG1000 hozzáadás.

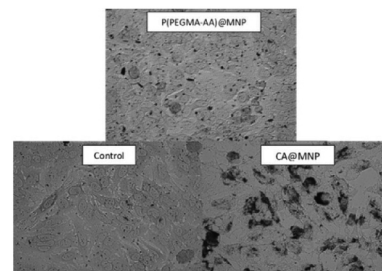
^eA GA hozzáadása után 2 hét állás után mért (GA felületi polimerizációja).

A 2. táblázatban mutatunk be néhány jellemző CCC adatot a polisavakkal burkolt SPION részecskékre. Összehasonlításként a csupasz magnetitre, azonos pH-n mért CCC értéket is megadjuk. Az CCC értékek kétséget kizáróan bizonyítják, hogy a fiziológiás körülmények között, pl. vérben csak a nagy molekulájú polisavak által elektrosztérikus stabilizált SPION részecskék képesek megtartani egyediségüket, a többi, köztük a széles körben kutatott citromsavval burkolt (CA@MNP) magnetit tartalmazó minta is, gyors koagulálással destabilizálódik. A képződő aggregátumok a laboratóriumi kísérletekben csak kiülednek, a véredényeket viszont elzárják, ami végzetes lenne. Így ennek a korrekt kolloid stabilitási vizsgálatnak is be kellene kerülni a nanorészecskék részletes fizikai-kémiai elemzéseit, a szabványosítandó tesztelési és karakterizálási módszerei közé; ez csökkentené a különböző laboratóriumok eredményei közötti ellentmondásokat, ami ma a nanotoxikológia egyik legnagyobb kihívása.³³

2.4. A polisavakkal burkolt SPION készítmények biokompatibilitása

A nanorészecskék toxicitását in vitro sejtes kísérletekben, ahol a sejtek életképességét, azaz a citotoxicitást, az oxidatív stresszt, a gyulladási reakciókat és a genotoxicitást vizsgálják csaknem kizárólagosan.⁷ Gyakran jellemzik a nanorészecskék kölcsönhatását a sejtekkel, a részecskék bekebelezését különféle egészséges és rákos sejtvonalakon, talán leggyakrabban HeLa sejteken.

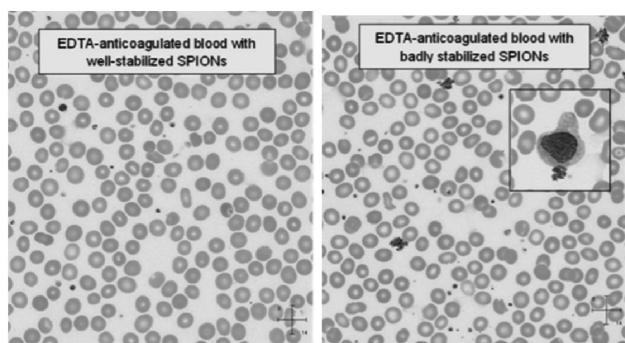
Együttműködő partnerek segítségével MTT tesztekkel (Zupkó István Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet) bizonyítottuk, hogy a sejtek életképességét a SPIONs jelenléte szignifikánsan nem befolyásolja.^{15,16} *Berlini két festéssel* vizualizáltuk, hogy a csak kissé eltérő polikarboxilát burkolatok különbözően hatnak kölcsön a HeLa sejtekkel, a SPION részecskék behatolnak a sejtek belsejébe (döntően a PAA@MNP) és/vagy megkötődnek (CA@MNP, PAM@MNP) a sejtek felületén,¹⁸ a pegilált fedőrétegek (P(PEGMA-co-AA@MNP)) viszont megakadályozzák a sejt membránnal való kölcsönhatást,¹⁷ amint az az 5. ábrán látható. Az Erlangeni Klinikai Egyetemen Christina Janko (Prof. Christoph Alexiou, University Hospital Erlangen, Section for Experimental Oncology and Nanomedicine - SEON) áramlásos citometriával Jurkat sejt tenyésztésben bizonyította, hogy a poligalláttal burkolt SPION részecskék (PGA@MNP) megőrzik az *antioxidáns hatást*, ami a GA esetén közismert.³⁴



5. Ábra He-La sejt tenyésztés Berlini-kék festéssel (vas kimutatás). A sejteket tovább tenyésztették karboxilált SPION részecskék nélkül (control) és azok (14,7 mg/L CA@MNP és 10 mg/L P(PEGMA-AA@MNP) jelenlétében. A CA@MNP minta esetén a kék szemcsék a vasoxid részecskéket mutatják a He-La sejtekben és azok felszínén. A sötét foltok a control és a P(PEGMA)@MNP tartalmú sejtenyésztésekben Berlini kék festék maradványok.¹⁷

A vérrel való kompatibilitás elvégzésének szükségességére egyik cikkünk¹⁵ bírálója hívta fel a figyelmünket. Javaslatára a vér diagnosztikai rutinban alkalmazott ülepedési vizsgálatokat végeztük el különböző koncentrációjú karboxilált SPION (PAM@MNP) jelenlétében a Szegedi Tudományegyetem, Laboratóriumi Medicina Intézetében Farkas Katalin segítségével, aki később bevezette a kenetek vizsgálatát is.³⁴ Az intézet igazgatója, Földesi Imre támogatta a kutatást és javasolta további vizsgálatok (így a hemolízis, a fehér és vörös vérszám, valamint a humán szérum fehérjékkel való kölcsönhatása) elvégzését. A *hemokompatibilitási* tesztek a hígítás hatásától eltekintve semmilyen, pl. aggregációra utaló eltérést nem mutattak a kontrollhoz képest az orvosbiológiai alkalmazásra kifejlesztett, fiziológiás körülmények között kolloidálisan stabil karboxilált SPION mintáink esetén. Azt viszont, hogy a nem megfelelően stabilizált részecskék aggregálódnak a kenetek látványosan bizonyították (6. ábra), ami az Interface Focus RSC folyóirat 2016-ban megjelent 'Multifunctional nanostructures for diagnosis and therapy of diseases' tematikus kötetének címlapjára is került.

Ha a szintetikus nanorészecskék biológiai környezetbe kerülnek, pl. vérrel érintkeznek, felületükön azonnal protein korona képződik, ami idővel átrendeződik.³⁵ Humán plazmával végzett kísérletekben protein korona képződést a csoportunkban szintetizált karboxilált SPION részecskéken Kenneth Dawson laboratóriumában (Centre for Bionano Interactions, University College of Dublin, Dublin, Ireland) Hajdú Angéla vizsgálta először,³⁶ majd itthon is elkezdjük.³⁷ A várakozásainknak megfelelően a polikarboxilált réteggel fedett SPION részecskék hasonlóan viselkedtek, a citráttal és olajsav kettősréteggel stabilizáltak viszont eltérést mutattak. Az utóbbiakon preferált volt a lipoproteinek adszorpciója,³⁶ míg kicsi plazma koncentrációknál a CA@MNP részecskék aggregálódtak.³⁷



6. Ábra. EDTA antikoagulált vérből SPION minták jelenlétében készített festett vérkenetek optikai mikroszkópos képei: jól (bal oldal) és rosszul (jobb oldal) stabilizált SPION minták, ez utóbbin jól látszódnak a SPION részecskék aggregált halmazai (barna foltok) mind az eredeti, mind a nagyított képen egy monocitához tapadva. (Festés: May-Grünwald-Giemsa módszer, automata rendszer (Sysmex SP4000i), CellaVision™ DM96 analízis.)¹⁹

3. Teranosztikai kilátások

A SPION készítményeink diagnózis területén való alkalmazhatóságát tekintve kérdés, hogy az *MR képalkotásban kontrasztfokozó* ágensként ígéresek-e. SPION részecskék esetén általánosan ismert,³⁸ hogy a lokális mágneses tér lényegesen megnöveli a víz molekulák

protonjainak r_2 relaxivitását (részecskék körüli és a vizes fázisban lévő protonok kémiai cseréjére jellemző), így tipikusan negatív kontrasztot ad, sötétíti a T2 súlyozott képek érintett területeit. A vizsgálatokat 1,5 T klinikai MRI készülékkel Babos Magor (a Szegedi Tudományegyetemen működő Euromedic Diagnostics Szeged Ltd. fizikusa) indította el, ettől kisebb és jóval nagyobb mágneses tereken a relaxivitás méréseket pedig Bányai István (Debreceni Egyetem, Kolloid- és Környezetkémia Tanszék) végezte el.³⁹ Későbbi méréseinket a klinikai MRI készüléken Kaszás Imre operátor (DIAGNOSCAN Magyarország Kft.) segítette. Az azonos mágneses magokat (~10 nm magnetit) különböző karboxilált védőréteggel fedett termékeinket tesztelve megállapíthatjuk, hogy a vastag, hidrofil, polikarboxilát rétegek jelenléte miatt nagy r_2 értékek jellemzik a SPION termékeinket (3. táblázat).

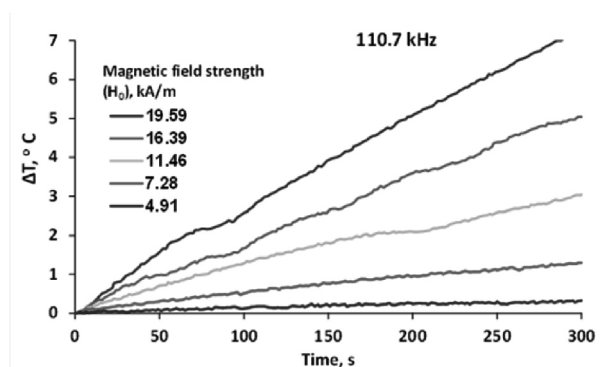
3. Táblázat Karboxilált SPION készítmények MRI kontrasztfokozó hatására jellemző r_2 relaxivitás értékei klinikai készülékben (GE Excite HDxt, GE Medical Systems, Milwaukee, WI), konvencionális spin echo képalkotó szekvenciát alkalmazva 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180 and 240 ms echo idővel, 1.5 T mágneses térben mérve.

Karboxilált SPION minta	r_2 relaxivitás, $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$	Cikk
CA@MNP	156	³⁹
PGA@MNP	387	³⁴
PAA@MNP	396	³⁹
OA@MNP	437	⁴³
PEG-OA@MNP	398	⁴³
Resovist (dextrán@MNP)	306	³⁹

A daganatok monitorozásában növelhető a SPION részecskék MRI kontraszt hatékonysága, ha tumor biomarker molekulákat rögzítünk kovalens kötésekkel a részecskékhez, amelyek a tumorhoz irányítják és ott felhalmozzák a mágneses részecskéket, így a daganat állapotában bekövetkező változások az MR képeken követhetők.³⁸ Ilyen molekulákat még nem sikerült rögzíteni az általunk szintetizált karboxilált SPION részecskéken. Az Erlangeni Egyetemen Prof. Christoph Alexiou SEON csoportjával kooperálva viszont egy igen érdekes *hatóanyagszállítás*at valósítottunk meg. Egy rekombináns szöveti plazminogén aktivátort (tPA, Actilyse®) kapcsoltunk a PAM@MNP részecskék szabad -COOH csoportjaihoz, amely ezáltal mágnesesen irányíthatóvá, szállíthatóvá vált, ezzel lényegesen megnövelhető az erekben lévő plakkok közelében a tPA koncentráció, azaz a plakkok feloldásának hatékonysága. A kovalensen kötött SPION-tPA megőrizte aktivitását, reaktivitása és hosszú távú stabilitása is igen jó volt.⁴⁰ A rákgyógyászatban kiterjedt kutatások folynak a bio- és kemoterápiás hatóanyagok mágneses célba juttatással való lokalizált alkalmazása, valamint ezek más terápiás lehetőségeikkel, pl. mágneses hipertermiával való kombinált terápiája területén a rákellenes szerek súlyos mellékhatásainak csökkentése érdekében.³⁸

A SPION mag-héj rendszerek terápiás alkalmazásai közül a mágneses mag tulajdonságaiból adódó *mágneses hipertermia* a legígéretesebb. Mágneses folyadékokat külső váltakozó mágneses térbe helyezve a részecskék vagy csak mágneses momentumaik elfordulnak, relaxációjuk (Brown vagy Néel) hőt termel.^{41,42} SPION részecskéket szövetekbe juttatva (pl. közvetlen injektálással vagy a tumort ellátó artérián keresztül) azok lokálisan felmelegíthetők. Ennek

mértékétől és időtartamától függően bekövetkezik elsősorban a rákos sejtek nekrozisa, mivel ezek az egészségesekhez viszonyítva fokozottan hőérzékenyek, kevésbé viselik el a magasabb (>42 °C) hőmérsékletet. A különféle SPION minták hőtermelő képessége laboratóriumi mérésekkel tesztelhető. A méréseket Szalay István (Pannon Egyetem, Fizikai Intézet) segítségével indítottuk el. Példaként a 7. ábrán bemutatok egy 110,7 kHz frekvencián, különböző erősségű váltakozó mágneses térben mért görbesereget.



7. Ábra. Mágneses hipertermia kísérletek: P(PEGMA-co-AA)@MNPs mágneses folyadékok melegedési görbéi 110,7 kHz frekvencián, különböző erősségű váltakozó mágneses térben mérve.¹⁷

Az ábrán látható, hogy az adott (5 g/L) SPION tartalmú mágneses folyadék, ~110 kHz frekvenciánál 5 perc alatt csak 17 kA/m-nél nagyobb mágneses terek esetén éri el az *in vivo* elvárt minimum 5 °C emelkedést. Töményebb mágneses folyadékok melegedése intenzívebb, a mágneses térerősség és a frekvencia növelésével hasonló hatás érhető el. Ez utóbbit azonban korlátozza elektromágneses hullámok *in vivo* alkalmazásának empirikus limitje (Brezovich kritérium: térerő frekvencia < 4.85 10⁸ A/ms), amit általában nem vesznek figyelembe a minták laboratóriumi tesztelésénél. Ez utóbbira nincs egységesen elfogadott mérési protokoll, így a különféle laboratóriumokban, különféle műszerekkel meghatározott adatok jelentős eltéréseket mutatnak. Példaként saját eredményeiket mutatjuk be: a melegedési görbék meredekségéből számolható SAR (specific absorption rate – fajlagos elnyelés) érték a P(PEGMA-co-AA)@MNP mágneses folyadékra 50.3 W/g (323 kHz és 15.9 kA/m) a DM10 (nBnanoscale Biomagnetics, Zaragoza, Spain), míg 17.44 W/g (329 kHz és 13.13 kA/m) a magneTherm készülékben mérve; a különbség majdnem háromszoros, jóval meghaladja a térerők különbségével indokolható mértéket. A mágneses hipertermiával foglalkozó RADIOMAG transzdiszciplináris COST akció (COST TD1402, <http://www.cost-radiomag.eu/>) felismerte ezt a problémát, egyik célja egy javaslat kidolgozása a mágneses hipertermiás mérések standardizálására.

A SPION részecskék teranostikai potenciáljától az alkalmazásig igen hosszú és rögös az út, nagyon sok drága *in vitro* majd még drágább *in vivo* vizsgálat elvégzésén keresztül vezet. Ezek értékeléséhez elengedhetetlen a SPION termékek egységes fizikai-kémia karakterizálása, amitől ma még távol állunk. A nanorészecskék tesztelési és jellemzési eljárásainak szabványosítása, valamint fizikai-kémiai tulajdonságaik részletes elemzése és átláthatóvá tétele csökkentené a különböző laboratóriumok kutatási eredményei közötti eltéréseket, ami napjainkban a nanotoxikológia egyik legnagyobb kihívása.³⁸

4. Összefoglalás

Az elmúlt két évtizedben a szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (SPIONs) terápiás és diagnosztikai (teranostikai) célú fejlesztése nagy előrelépést mutatott. A mag-héj termékekben a mágneses mag MRI kontraszt ágensként, mágneses hipertermiában hőforrásként működik, alkalmas mágneses hatóanyag szállításra, a polimer védőréteggel pedig elérhető a biokompatibilitás, növelhető a keringésben töltött idő és lehetővé válik funkcionális bio- és kemoterápiás, valamint célzó molekulákkal. A Vizes Kolloidok Kutatócsoportban nemzetközi együttműködéssel több mint egy évtizeden át dolgoztunk a SPIONs teranostikai célú fejlesztésén. Sikeresen szintetizáltunk SPION nanorészecskéket, majd biokompatibilis polikarboxilát védőréteggel stabilizáltuk (mag-héj nanoszerkezet). Széles pH-tartományban stabilis, megnövelt sótűrő képességű, újszerű mágneses folyadékokat fejlesztettünk ki, amelyek nem aggregálódnak fiziológiás körülmények között, így nem okoznak elzáródást a véredényekben pl. intravénás alkalmazás esetén. A SPION készítményeink toxicitását, hemokompatibilitását, MRI kontrasztfokozó és hipertermiás hatásukat hazai és nemzetközi együttműködésben teszteltük. Néhány készítményünk MRI kontrasztfokozó hatása kimagasló, a polikarboxilát védőréteg reaktív csoportjai pedig alkalmasak biológiailag aktív molekulák és kemoterápiás hatóanyagok kapcsolására.

Köszönetnyilvánítás

A közleményben említett hazai és külföldi partnereink (Babos Magor, Farkas Katalin, Földesi Imre, Iván Béla, Szalay István, Zrínyi Miklós, Zupkó István és Christoph Alexiou, Rodica Turcu, Ladislau Vékás) közreműködése, az OTKA anyagi (A7 69109, NK 84014) és a RADIOMAG COST Action (TD1402) szellemi támogatása nélkül eredményeink nem valósulhattak volna meg.

Hivatkozások

- Kydralieva, K. A.; Dzhardimalieva, G. I.; Yurishcheva, A. A.; Jorobekova, S. J. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2016**, *26*, 1212–1230. <https://doi.org/10.1007/s10904-016-0436-1>
- Ulbrich, K.; Hlač, K.; Šubr, V.; Bakandritsos, A.; Tuc'ek, J.; Zbor'íl, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5338–5431. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00589>
- Angelakeris, M. *BBA-Gen. Subjects* **2017**, *1861*, 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.02.022>
- Laurent, S.; Saei, A. A.; Behzadi, S.; Panahifar, A.; Mahmoudi, M. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2014**, *11*, 1449–70. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.924501>
- Kandasamy, G.; Maity, D. *Int. J. Pharm.* **2015**, *496*, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.058>
- Hedayatnasab, Z.; Abnisa, F.; Daud; W. M. A. W. *Mater. Des.* **2017**, *123*, 174–196. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.03.036>
- Nedyalkova, M.; Donkova, B.; Romanova, J.; Tzvetkov, G.; Madurga, S.; Simeonov, V. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2017**, *249*, 192–212. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.003>
- Mohammed, L. Gomaa, H. G.; Ragab, D.; Zhu, J.; *Particuology*, **2017**, *30*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2016.06.001>
- Tombácz, E.; Turcu, R.; Socoliuc, V.; Vékás, L. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **2015**, *468*, 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.030>
- Illés, E.; Tombácz, E. *In Interfaces Against Pollution Book of Abstracts*; Bárány, S., Ed.; Miskolc, Hungary, **2002**, p.119.
- Tombácz, E. *In Adsorption: Theory, Modeling, and Analysis*; Tóth J., Ed.; Marcel Dekker, New York, **2002**; pp. 711–742. ISBN: 0-8247-0747-8
- Tombácz, E. *In The Role of Interfaces in Environmental Protection*; Bárány, S., Ed.; Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, **2003**; pp. 397–424. ISBN: 978-94-010-0183-0 https://doi.org/10.1007/978-94-010-0183-0_24
- Tombácz, E.; Libor, Zs.; Illés, E.; Majzik, A.; Klumpp, E. *Org. Geochem.* **2004**, *35*, 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.orggeochem.2003.11.002>
- Tombácz, E.; Tóth, I. Y.; Nesztor, D.; Illés, E.; Hajdú, A.; Szekeres, M.; Vékás, L. *Colloid Surface A* **2013**, *435*, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.01.023>
- Tóth, I. Y.; Illés, E.; Bauer, R. A.; Nesztor, D.; Zupkó, I.; Szekeres, M.; Tombácz, E. *Langmuir* **2012**, *28*, 16638–16646. <https://doi.org/10.1021/la302660p>
- Tombácz, E.; Illés, E.; Hajdú, A.; Tóth, I. Y.; Bauer, R. A.; Nesztor, D.; Szekeres, M.; Zupkó, I.; Vékás, L. *Period. Polytech., Chem. Eng.* **2014**, *58* (S), 3–10. <https://doi.org/10.3311/PPch.7285>
- Illés, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Szabó, Á.; Iván, B.; Turcu, R.; Vékás, L.; Zupkó, I.; Jaics, Gy.; Tombácz, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2018**, *451*, 710–720. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.11.122>
- Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Illés, E.; Hajdú, A.; Zupkó, I.; Farkas, K.; Oszlanczi, G.; Tiszlavicz, L.; Tombácz, E. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 14550–14574. <https://doi.org/10.3390/ijms140714550>
- Tombácz, E.; Szekeres, M.; Illés, E.; Tóth, I. Y.; Nesztor, D.; Szabó, T. *Interface Focus* **2016**, *6*, 20160068. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0068>
- Nel, A. E.; Mäddler, L.; Velegol, D.; Xia, T.; Hoek, E. M. V.; Somasundaran, P.; Klaessig, F.; Castranova, V.; Thompson, M. *Nature Materials* **2009**, *8*, 543–557. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>
- Cornell, R. M.; Schwertmann, U. *The iron oxides*, VCH: Weinheim, **1996**. ISBN: 3527285768
- Tóth I. Doktori értekezés, Szegedi Tudományegyetem 2013.
- Blanco-Andujar, C.; Ortega, D.; Southern, P.; Pankhurst, Q. A.; Thanh, N. T. K. *Nanoscale* **2015**, *7*, 1768–1775. <https://doi.org/10.1039/C4NR06239F>
- James, R. O.; Parks, G. A. *In Surface and Colloid Science*; Matijevic, E. Ed.; Plenum: New York, **1982**, Vol. 12, pp. 119–216. ISBN: 978-1-4613-3204-6 https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3204-6_2
- Herbelin, A. L.; Westall, J. C. FITEQL v.3.2., Oregon State University, 1996.
- Tombácz, E.; Illés, E.; Majzik, A.; Hajdú, A.; Rideg, N.; Szekeres, M. *Croat. Chem. Acta* **2007**, *80*, 503–515.
- Tóth, I. Y.; Szekeres, M.; Turcu, R.; Sáring, Sz.; Illés, E.; Nesztor, D.; Tombácz, E. *Langmuir* **2014**, *30*, 15451–15461. <https://doi.org/10.1021/la5038102>
- Tóth, I. Y.; Veress, G.; Szekeres, M.; Illés, E.; Tombácz, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2015**, *380*, 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.10.139>
- Tóth, I. Y.; Illés, E.; Szekeres, M.; Tombácz, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2015**, *380*, 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.09.080>
- Hajdú, A.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Bauer, R. A.; Mihály, J.; Zupkó, I.; Tombácz, E. *Colloid Surface B* **2012**, *94*, 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.01.042>
- Hunter, R. J. *Foundations of Colloid Science, Volume I*, Clarendon Press: Oxford, **1989**.
- Kretzschmar, R.; Holthoff, H.; Sticher, H. *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, *202*, 95–103. <https://doi.org/10.1006/jcis.1998.5440>
- Saei, A. A.; Yazdani, M.; Lohse, S. E.; Bakhtiary, Z.; Serpooshan, V.; Ghavami, M.; Asadian, M.; Mashaghi, S.; Dreaden, E. C.; Mashaghi, A.; Mahmoudi, M. *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 6578–6595. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b01979>
- Szekeres, M.; Illés, E.; Janko, C.; Farkas, K.; Tóth, I. Y.; Nesztor, D.; Zupkó, I.; Földesi, I.; Alexiou, C.; Tombácz, E. *J. Nanomed. Nanotechnol.* **2015**, *5*, 6. <https://doi.org/10.5772/60069>
- Monopoli, M. P.; Aberg, C.; Salvati, A.; Dawson, K. A. *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 779–786. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.207>
- Jedlovsky-Hajduč, A.; Baldelli Bombelli, F.; Monopoli, M. P.; Tombácz, E.; Dawson, K. A. *Langmuir* **2012**, *28*, 14983–14991. <https://doi.org/10.1021/la302446h>
- Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Turcu, R.; Tombácz, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2017**, *427*, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.11.017>
- Revia, R. A.; Zhang, M. *Mater. Today* **2016**, *19*, 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.08.022>
- Jedlovsky-Hajdú, A.; Tombácz, E.; Bányai, I.; Babos, M.; Palkó, A. *J. Magn. Magn. Mater.* **2012**, *324*, 3173–3180. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2012.05.031>
- Friedrich, R. P.; Zaloga, J.; Schreiber, E.; Tóth, I. Y.; Tombácz, E.; Lye, S.; Alexiou, C. *Nanoscale Res. Lett.* **2016**, *11*, 297. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1521-7>
- Perigo, E. A.; Hemery, G.; Sandre, O.; Ortega, D.; Garaio, E.; Plazaola, F.; Teran, F. J. *Appl. Phys. Rev.* **2015**, *2*, 041302. <https://doi.org/10.1063/1.4935688>
- Ortega, D.; Pankhurst, Q. A.; *In Nanoscience: Volume I: Nanostructures through Chemistry*, O'Brien, P., Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2013**; pp. 60–88. <https://doi.org/10.1039/9781849734844-00060>
- Illés, E.; Szekeres, M.; Kupcsik, E.; Tóth, I. Y.; Farkas, K.; Jedlovsky-Hajdú, A.; Tombácz, E. *Colloid Surface A* **2014**, *460*, 429–440. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.01.043>

Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for theranostic purposes

The development of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles (SPIONs) for therapeutic and diagnostic (theranostic) use has shown great progress over the past two decades. In the core-shell products, the magnetic core acts as an MRI contrast agent, heat source for magnetic hyperthermia, suitable for magnetic drug delivery, and the polymeric protective shell achieves biocompatibility, increases circulation time and allows for functionalization with bio- and chemotherapeutic and targeting moieties. The Aqueous Colloids Research Group with international cooperation has been working for more than a decade to develop SPION products for biomedical use. SPION nanoparticles were successfully synthesized and stabilized with a biocompatible polycarboxylate protective layer (core-shell nanostructure). We have developed novel magnetic fluids stabilized in a wide range of pH that cannot aggregate under physiological conditions and so will not cause blockage in blood vessels in case of e.g., intravenous administration. The toxicity, hemocompatibility, MRI contrast and hyperthermic effects of our SPION products were tested in domestic and international cooperation. Some of our products have noteworthy MRI contrast enhancing effect, and the reactive groups in their polycarboxylate protective shell are suitable for grafting biologically active molecules and chemotherapeutic agents.

In the point 2.1, the size-dependent synthesis of magnetic iron oxide particles in the nanosize range is shown. Fig. 1. Identification of the crystal structure of synthetic magnetite nanoparticles (XRD pattern – top left side), characterization of size and morphology (TEM image – top right side), magnetic (magnetization curve – bottom left side), and pH-dependent surface charge density (net proton surface excess as a function of pH – bottom right side).²⁶ The magnetization curves were measured in the laboratory of L. Vekas (Magnetic Fluid Laboratory, Romanian Academy – Timisoara, Romania).

The point 2.2 describes the post-coating of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) by polycarboxylates. Fig. 2. Adsorption of polyacids on magnetite.^{14,17} (The amount of the macromolecular polyacids is related to the moles of acidic groups. The lines are drawn to guide the eyes.) Table 1. The shift of the IR bands of COOH groups due to the adsorption of polyacids on magnetite (pH~6.5, I = 0.01 M).^{15,16,30}

In the point 2.3, we show the physicochemical and colloidal characterization of polycarboxylated SPIONs. Fig. 3.

pH-dependent electrokinetic potential (left side) and colloidal stability (right side) of the SPION dispersions containing different amounts of chondroitin-sulfate (CSA) at 10 mM NaCl after standing for 24 h. Pictures were taken a day after the pH setting between 3 and 10.²⁹ The moles of added CSA dimers are related to 1 g magnetite. In the vials, the well-stabilized magnetite particles are homogeneously dispersed, do not settle down (dark liquid), while the aggregated particles are deposited (transparent liquid and thin black sediment) during 1 day. Fig. 4. Colloidal stability: the logarithm of stability ratio ($\log W$) is plotted as a function of the logarithm of salt concentration ($\log c_{\text{NaCl}}$) for magnetite sols in the absence of polyacids (open symbols) and in the presence of PAA and PAM (0.6, 1.12 and 0.6; 0.9, 1.18 mmol COOH/g magnetite, respectively) (filled symbols) measured at pH ~ 6.5.¹⁵ Table 2 summarizes the CCC values for naked and polycarboxylated magnetite sols at pH ~ 6.5, determined by coagulation kinetics.

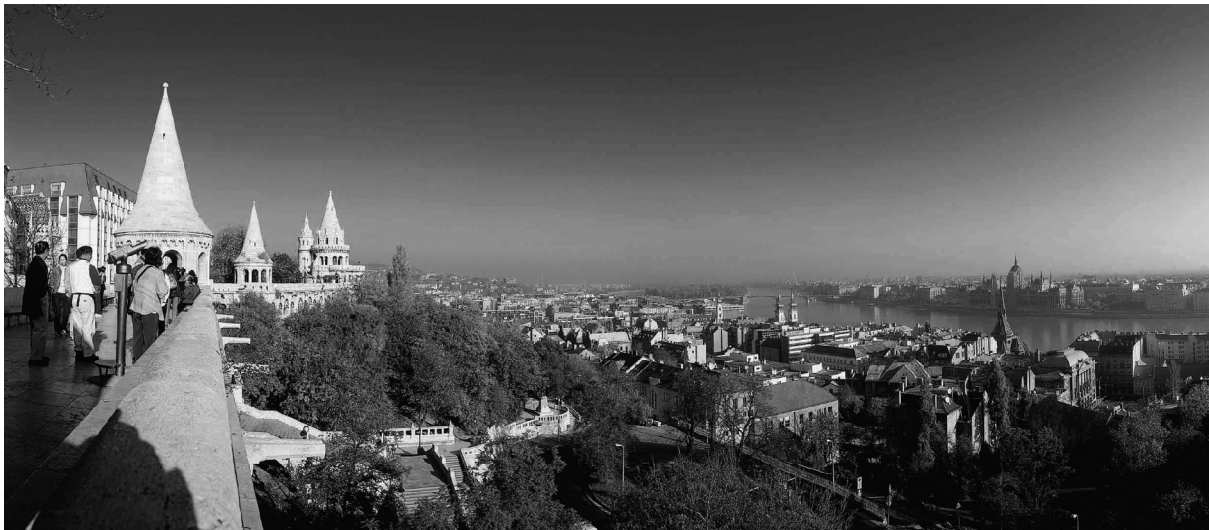
In the point 2.4, biocompatibility of polycarboxylated SPION products is described. Fig. 5. Prussian blue staining of He-La cell culture. The cells were further cultured in the presence of MNPs at 10 (P(PEGMA-AA)@MNP) and 14.7 mg/L (CA@MNP) concentrations, the latter used as a positive stain reference. The dark dots in the control and P(PEGMA)@MNP containing cell cultures are the residuals of not fully dissolved Prussian blue crystals.¹⁷ Fig. 6. Pictures of blood smears prepared from EDTA-anticoagulated blood with well-stabilized (left side) and badly stabilized (right side) SPION products. The aggregated SPIONs can be easily identified as brown spots on the original picture and attached to a monocyte (inset on the right side). (Staining: May-Grünwald-Giemsa method by automated slide preparation system (Sysmex SP4000i); analysis: CellaVision™ DM96.)¹⁹

In the point 3, the theranostic prospects are explained. Table 3. The r_2 relaxivities of SPION products with different surface coatings determined at 1.5 T and 20 °C. A conventional spin echo sequence with 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180 and 240 ms echo time was used in a clinical apparatus (GE Excite HDxt, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Fig. 7. Magnetic hyperthermia experiments: heating curves of P(PEGMA-co-AA)@MNP magnetic fluids measured at 110.7 kHz frequency, in different AC magnetic fields.¹⁷

A 124. évfolyam szerzői:

Ábrahám Dániel	153	Kubinyi Miklós	142
Albert Emőke	142	Kupai József.....	38
Balogh György Tibor	61	László Krisztina.....	142, 153
Balogh-Weiser Diána	49	Leveles Ibolya	121
Bender, Denisse.....	101	Mátravölgyi Béla.....	113
Bóta Attila	171	Mezey Péter.....	171
Bölcskei Hedvig.....	71	Molnár Mónika.....	135
Démuth Balázs	43	Mülhaupt, Rolf.....	171
Domán Andrea	153	Nagy Balázs	153
Domján Attila.....	171	Nagy Dávid Illés	6
Dorkó Zsanett.....	108	Nagy Gergely Nándor	121
Erdődi Gábor.....	171	Nagy József.....	93
Fábián Balázs	157	Nagy Sándor.....	38
Faigl Ferenc.....	113	Nakano, Masami.....	183
Fehér Csaba.....	135	Németh Áron.....	135
Fodor Csaba	171	Németh Renáta	101
Fogassy Elemér	56	Németh Tamás.....	61
Gilányi Tibor	165	Nyíri Kinga.....	121
Gyarmati Benjámín	142	Osváth Zsófia	171
Haraszti Márton.....	171	Pálovics Emese.....	56
Hári József.....	142	Pásztor Szabolcs.....	171
Hazai László.....	71	Polyák Péter	142
Hegedüs László	30	Poppe László	93
Hell Zoltán	30	Roznár Petra	101
Hergert Tamás	113	Schönlechner, Regine.....	101
Hornvánszky Gábor	93	Sepsey Für Csilla.....	71
Horvai György	108	Stumphauer Tímea.....	171
Horvai György	157	Szabó Ákos.....	171
Hórvölgyi Zoltán	142	Szokolczai Anett.....	108
Huszthy Péter.....	38, 71	Szarka András	20
Ilkei Viktor	71	Székely Edit	78
Imre Attila	157	Szilágyi András	142
Iván Béla	171	Szilágyi Imre Miklós	127
Jaksics Edina	101	Szolnoki Beáta	13
Jedlovsky Pál.....	157	Thomann, Ralf.....	171
Jobbágy Andrea.....	135	Thomann, Yi	171
Kali Gergely	171	Thurner Angelika	113
Kállay Mihály.....	142	Tóth Tamás.....	171
Kállay-Menyhárd Alfréd.....	142	Tóth Tünde.....	61
Kaptay György	177	Tömösközi Sándor	101
Keglevich György	25	Török Kitti.....	101
Keglevich Péter	71	Turóczy Fanni	101
Kirschweg Balázs	142	Varga Bence	171
Kiss Nóra Zsuzsa.....	25	Vértessy G. Beáta	61, 121
Kisszékelyi Péter	38	Wacha András	171
Kozma Petra	38	Zrínyi Miklós	183

PERMEA
Membrane Conference of Visegrad Countries



PERMEA 2019
Membrane Conference of Visegrad Countries

26-29 August 2019 - Budapest, Hungary

web: www.mke.org.hu/PERMEA2019/

e-mail: permea2019@mke.org.hu

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Molnár István

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;
telefon: 372-2911, fax: 372-2592; e-mail: mkf@chem.elte.hu

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta
telefon: 201-6883; e-mail: androsits@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1201 Budapest, Vágóhíd u. 55.; telefon: 287-8495, 96; fax: 287-8497

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatosan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.

A folyóiratot az MTMT indexeli, és a REAL archiválja.

Index: 25.540

HU ISSN 1418-9933

