

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

127. ÉVFOLYAM, 2021

1

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 127. évfolyam, 1. szám 1-44. oldal, 2021

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz 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 + féloldal angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelem 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.

Színes ábrákat csak fekete-fehér formában tudunk megjelentetni. Az emiatt bekövetkező esetleges információ-vesztés elkerülésére kérjük, hogy a szerzők ezt a körülményt tartsák szem előtt.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafájl, 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, Szakonyi Zsolt, Szilágyi László**Szerkesztő:** Huszthy Péter**Technikai szerkesztő:** Dinnyés Tünde**TARTALOMJEGYZEK****CONTENT****ELŐADÁS:**

Iván Béla: Polimer kotérhálók és kopolimerek:
kaméleon gélektől intelligens gyógyszerhordozókig
és nanokatalizátorokig 2

LECTURE:

Béla Iván: Polymer conetworks and copolymers:
from chameleon gels to intelligent drug carriers
and nanocatalysts 2

PHD-ÖSSZEFOGLALÓK:

Domán Andrea, László Krisztina: Fémorganikus
térháló – nanostrukturált szén kompozitok 15

PHD THESIS:

Andrea Domán, Krisztina László: Metal-organic
framework – nanostructured carbon composites 15

Dargó Gergő, Balogh György Tibor: Új vizsgálati
módszerek gyógyszer-makromolekula kölcsönhatások
fizikai-kémiai jellemzésére 21

Gergő Dargó, György Tibor Balogh: Novel
techniques for physicochemical profiling of
drug–macromolecule interactions 21

Keglevich András, Keglevich Péter, Hazai László:
Daganatellenes hatású *Vinca* alkaloidszármazékok
szintézise 31

András Keglevich, Péter Keglevich, László Hazai:
Synthesis of *Vinca* alkaloid derivatives with
antitumor activity 31

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY:

*Csörgeiné Kurin Krisztina, Szalai István és Orbán
Miklós:* A „nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek”
kutatása az ELTE Analitikai Kémiai Tanszékén II.
(2012–2020) 37

REVIEWS:

*Krisztina Csörgeiné Kurin, István Szalai and Miklós
Orbán:* Research on “the phenomena of nonlinear
chemical dynamics” at the Department of Analytical
Chemistry, Eötvös University, II. (2012 – 2020) 37

Polimer kotérhálók és kopolimerek: kaméleon gélektől intelligens gyógyszerhordozókig és nanokatalizátorokig*

IVÁN Béla**

Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.

1. Bevezetés

100 évvel ezelőtt, 1920-ban egy napjainkig nagy jelentőséggel bíró közleményt jelentetett meg a polimerek (makromolekulák) koncepciójának megalkotásáért és ezzel kapcsolatos kutatómunkájáért az 1953-ban kémiai Nobel-díjjal elismert Herman Staudinger "Über Polymerisation" című folyóiratban¹, melyben leírta a polimerek (makromolekulák) kis molekulatömegű molekulák (monomerek) összekapcsolódásával (polimerizációval) történő képződésének a menetét. Furcsa módon mind a makromolekulák létezésének, mind pedig ilyen módon lezajló képződésének a módját a kémikusok tág köre, köztük nem egy Nobel díjas, és a széles értelemben vett tudományos világ több mint egy évtizedig elutasította.² Érdekes módon a vegyipar előbb eszmélt, és az 1920-as évek végére már több, a fémekétől, fától és kerámiáktól eltérő tulajdonsággal rendelkező polimer gyártását kezdték meg. Ide tartoznak például a poliészterek és a poliamidok (nylon), amelyek már egyértelműen polimer (makromolekula) megjelöléssel jelentek meg a szakirodalomban.³ Ezekből az új, korábban nem létező, a magyar szakirodalomban és köznyelvben "műanyag" megjelöléssel szereplő anyagokból napjainkban évente már több mint 370 millió tonnát állítanak elő és használnak fel világszerte. Ennek mennyisége a világ gazdaság növekedését meghaladó ütemben folyamatosan növekszik, és várhatóan növekedni fog a jövőben is. Megjegyzendő, hogy helyesebb megkülönböztetni a polimerek (makromolekulák) elnevezést a "műanyag" névtől, és műanyagnak azokat az anyagokat tekinteni, amelyek polimerek feldolgozásával készülnek. Így a továbbiakban ezt a két kifejezést ennek értelmében fogom használni.

Egy polimerekkel foglalkozó közleményben napjainkban nem kerülhető meg, nem kerülhető ki a műanyag termékekkel történő környezetszennyezés kérdése. A rendkívül nagy mennyiségben előállított és műanyagok előállítására felhasznált polimerek elhasználás után ugyanis hulladékként jelennek meg, és komoly gondot okoz ennek a hulladéknak a kezelése világszerte. Megjegyzendő, hogy a széles körben elterjedt nézet, miszerint a műanyagok szennyezik a környezetet annyiban hibás, miszerint nem maguk a műanya-

gok, hanem az emberek szennyezik a környezetet műanyagokkal (is). Magától értetődik, hogy az elhasznált műanyag termékek újrahasznosítása lenne környezetvédelmi szempontból a legjobb megoldás. Ez azonban még gyerekcipőben jár világszerte, nagyrészt gazdaságtalan volta miatt, továbbá amiatt, hogy a nagy mennyiségben alkalmazott polimerek többsége nem bomlik le a természetben még hosszú idő után sem. A műanyagok újrahasznosítási irányairól és a környezetszennyezés csökkentésének lehetőségeiről egy korábbi közleményben számoltam be.⁴ Meg szeretném jelezni azt is, hogy a környezetszennyezés visszaszorítása, beleértve a műanyagokkal történő szennyezés megakadályozását, amellyel, hogy igen jelentős kihívás a vegyészet foglalkozók számára is, alapvetően állami, azaz globális megoldásokat sürgető kérdés.

A 20. században tehát az emberiség történetében megjelent egy olyan új anyagfajta, a szintetikus polimerek, amelyek korábban nem léteztek, és a mai élet gyakorlatilag elképzelhetetlen ezen makromolekuláris anyagok nélkül. Nemcsak a mindennapi tárgyaink, hanem számos csúcstechnológiai termék, például a számítógépes chippek sem léteznének polimerek nélkül, amelyek gyártása a nagytisztaságú szilícium lapok mellett az úgynevezett fotoreziszt polimereken alapszik. Ugyancsak igen hasznos és fontos szerepet töltenek be az orvoslásban is a polimerekből készült gyógyászati termékek és eszközök, kezdve az eldobható injekciós fecskendőktől a gyógyszerkibocsátó szívkoszorúér sztent bevonatáig, implantátumokig, gyógyszerekig stb. Tekintettel arra, hogy az emberiség korszakait a számottevő szerepet játszó, egyes koronként megjelenő új, gazdaságilag, társadalmilag és az élet szempontjából jelentős anyagok szerint is csoportosítják, a kőkorszak, rézkorszak, bronzkorszak és vaskorszak után napjaink egyre szélesebb körben *polimer korszaknak* nevezik.^{5,6} Kettős értelemben is beszélhetünk polimer korszakról, ugyanis a szintetikus polimerek térhódítása mellett igen jelentős fejlődés történt az úgynevezett biológiai makromolekulák terén is, mint például a poliszacharidok (cellulóz, keményítő stb.) és különösen a fehérjék (polipeptidek), valamint az örökítőanyag szerepét betöltő RNS és DNS esetében.

* A közlemény Iván Béla, az MTA rendes tagja 2020. február 18-án tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.

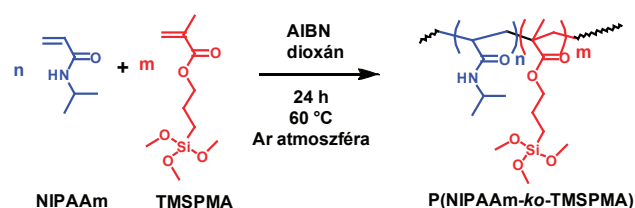
** Tel.: +36-1-382-6512; e-mail: ivan.bela@ttk.hu

A szintetikus polimerek széleskörű gyártása és alkalmazása, beleértve az egyre bővülő és nagy hozzáadott értéket képviselő speciális alkalmazásokat is, minden kétséget kizáróan a polimer kémia terén és a hozzá kapcsolódó tudományterületeken bekövetkezett, napjainkban is zajló rendkívül intenzív alapkutatásnak és az ebből eredő nagyarányú fejlődésnek köszönhető. Ide tartozik az is, hogy a polimer láncokat nemcsak egyféle, hanem kémiai szerkezetüket illetően többféle monomer egység építheti fel, és ebből eredően a kapott makromolekuláris anyagok tulajdonságai széles tartományban jól szabályozhatók. Másrészt pedig, amennyiben a polimerek megfelelő funkciós csoportokkal rendelkeznek, akkor lehetőség kínálkozik ezeket mintegy kiindulási anyagokként alkalmazni, amelynek révén eddig nem ismert új anyagok hozhatók létre. Ebben a közleményben az elmúlt fél évtizedben a kutatócsoportunkban ilyen irányokban folytatott kutatásaink néhány jellegzetes új eredményének az összegzésére kerül sor.

2. Újszerű kopolimerek

Az olyan polimereket, amelyekben nemcsak egyféle monomer egység fordul elő, kopolimereknek nevezzük. A polimer láncban random módon elhelyezkedő, különböző kémiai szerkezetű monomer egységek, az úgynevezett random kopolimerek az egyik legszélesebb körben elterjedt, és igen nagy ipari jelentőségű osztályát képezik a kopolimereknek. Kutatásaink során megkíséreltünk olyan termikusan reszponzív (intelligens) kopolimereket előállítani, amelyek vizes oldatai nemcsak kritikus oldhatósági (szételegyedési) hőmérséklettel (CST = Critical Solution Temperature)⁷, hanem szol-gél kémiai reakcióra alkalmas funkciós csoportokkal is rendelkeznek. A CST-vel rendelkező polimerek oldatainak ezen a hőmérsékleten megváltozik az oldhatósága, amely többek között abban is megnyilvánul, hogy az emiatt deszolvatálódott, vizes oldatban dehidratálódott polimerek aggregálódnak (kicsapódnak), és így az oldat átlátszatlanná válik. Ez azonban a termoreszponzív polimerek esetében egy megfordítható folyamat, és a hőmérséklet ellentétes irányú változásával a polimerek ismét feloldódnak. Meg kell itt jegyeznünk, hogy a CST koncentrációtól való függése az ilyen polimerek esetében azok szerkezetétől és az oldószerrel történő kölcsönhatásuk jellegétől függően vagy minimum vagy maximum görbét eredményez. Előbbit LCST-típusú (LCST = Lower Critical Solution Temperature), utóbbit pedig UCST-típusú (UCST = Upper Critical Solution Temperature) polimereknek nevezik. Azt is fontos megjegyeznünk, hogy a szakirodalomban igen nagyszámú olyan közlemény található, amelyben egy adott polimer koncentráció esetén mért CST értéket hibásan LCST, illetve USCT megnevezéssel adnak meg. Ezen túlmenően, mint azt egy nemrég címdalra került közleményünkben⁷ szisztematikus kísérletekkel kimutattuk, a CST értéke nemcsak a polimer oldat koncentrációjától, hanem olyan kísérleti körülményektől is függ, mint a hűtés és fűtés sebessége, valamint az oldat transzmittancia mérése esetében az átvilágítás fényének a hullámhossza. Szol-gél reakcióra alkalmas termoreszponzív polimerek kutatása

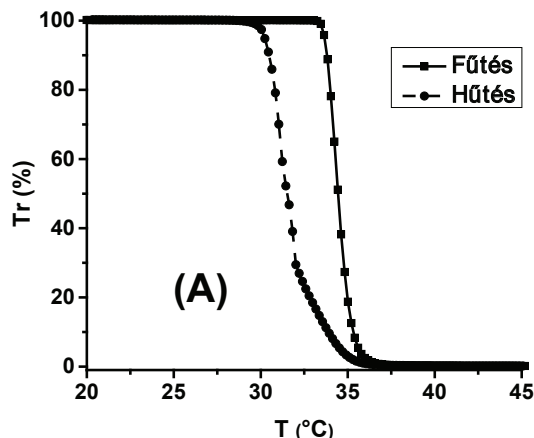
során a bizonyos körülmények között testhőmérséklethez közeli CST-vel rendelkező poli(N-izopropil-akrilamid)ot (PNIPAAm) választottuk kiindulópontnak, és vizsgáltuk a NIPAAm monomer 3-trimetoxiszililpropil-metakriláttal (TMSPMA) végmenő kopolimerizációját.⁸ Sikerült olyan gyökös kopolimerizációs körülményeket kidolgoznunk, amelyek az irodalmi példákkal ellentétben nem vezetnek gélesedéshez már a polimerizáció során. Ehhez nem az irodalomban széles körben használt, véleményünk szerint a gélesedést előidéző alkoholokat alkalmaztuk oldószerként, hanem 1,4-dioxánt. Ezt a kopolimerizációs folyamatot és az eredményeként kapott poli(N-izopropil-akrilamid-*ko*-3-trimetoxiszililpropil-metakrilát) (P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA)) kopolimert mutatja az 1. ábra. Ezt az eljárást alkalmazva akár 10 mol%-nál nagyobb TMSPMA tartalommal rendelkező gélmentes kopolimereket is sikerült előállítanunk.⁸



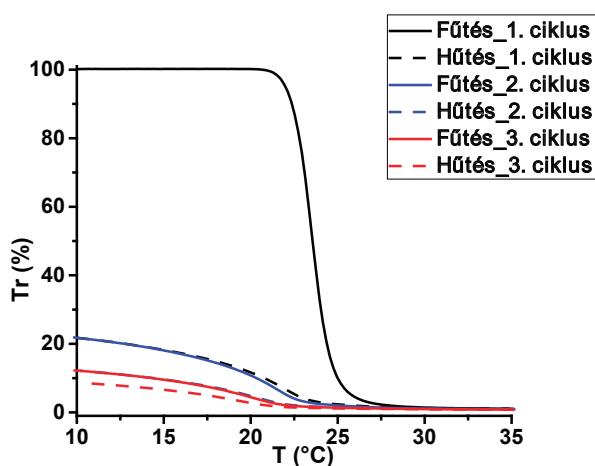
1. Ábra. A P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimer előállítása gyökös kopolimerizációval dioxán oldószerben.

Vizsgáltuk a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimerek vizes oldatának termikus viselkedését, melynek során egy érdekes, eddig az irodalomban le nem írt jelenséget figyeltünk meg. Amint az a 2. ábrán látható, a szobahőfokon teljesen átlátszó PNIPAAm homopolimer vizes oldatának a transzmittanciája a hőmérséklet emelkedésével egy bizonyos ponton nullává válik, azaz az oldat átlátszatlanná lesz, a polimer kicsapódik, oldhatatlan állapotba kerül. Ez egy megfordítható folyamat, azaz az oldat lehűtésével visszaoldódik a polimer, az oldat újra átlátszó lesz, és ennek során hiszterézis figyelhető meg.⁷ Ezzel szemben a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimer esetében azt a meglepő eredményt kaptuk, hogy amint azt a 3. ábra mutatja, már az első felmelegítés utáni lehűtésre sem kapjuk vissza a kiindulási transzmittanciát, azaz a kopolimer nem oldódik fel teljesen a visszahűtési folyamat során még hosszú idő után sem, vagy akár jelentős mértékű keverés alkalmazásával sem.⁸ Ezt azt jelenti, hogy a polimer láncok felfűtéskor bekövetkező dehidratálása következtében kialakuló polimer aggregátumokban lejátszódik a térhálósodást eredményező szol-gél reakció anélkül, hogy ehhez bármilyen szokásos savas vagy bázikus jellegű katalizátort adnánk. A térhálósodás mértékére jellemző gélhányad a 3. ábrán mutatott első ciklus esetében 86%-nak adódott, ami jelzi a nagyfokú térhálósodást a kicsapódott polimerben a CST feletti hőmérséklet tartományban. Amint ezen az ábrán szintén látható, többszöri fűtés-hűtés ciklusra a hűtés utáni transzmittancia tovább csökken. Ez az általunk felismert új térhálósodási folyamat számos eddig nem ismert termoreszponzív polimer gél létrehozására nyit új lehetőségeket. Meg szeretném jegyezni, hogy a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimerek hagyományos szol-gél reakciójával kapott termoreszponzív hidrogélekkel kapcsolatban

igazoltuk, hogy elnyújtott gyógyszerleadásra képes mátrixként alkalmazhatók mind az úgynevezett géllátszus hőmérséklete (GCT = Gel Collapse Temperature) alatti, mind pedig a GCT feletti hőmérsékleteken is.⁹



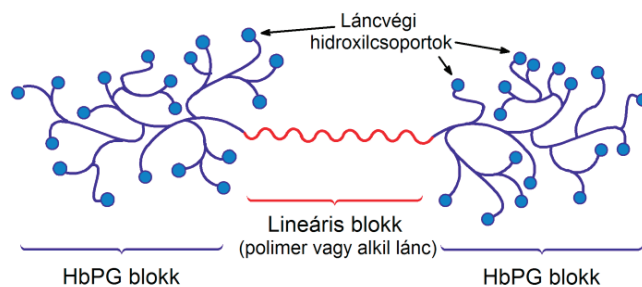
2. **Ábra.** A poli(N-izopropil-akrilamid) 1 mg/mL koncentrációjú vizes oldatának transzmittanciája felfűtés és azt követő lehűtés során (fűtési/hűtési sebesség: 0,2 °C/min 5 perces várakozási idővel, 488 nm).



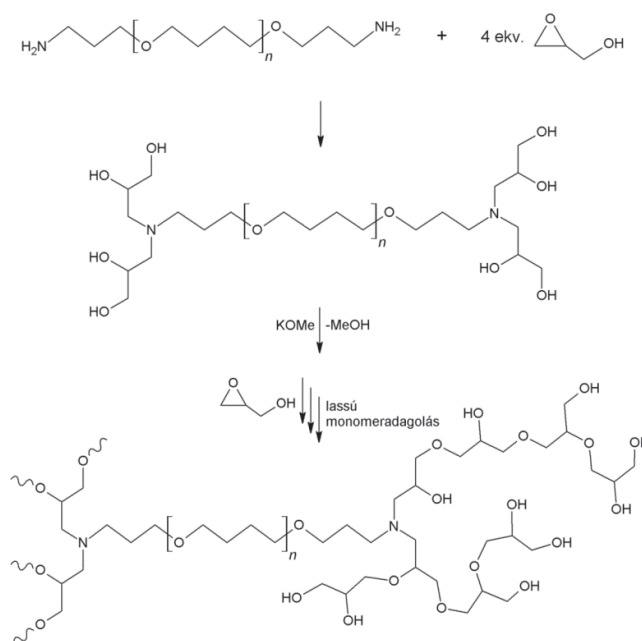
3. **Ábra.** A 11,1 mol% TMSMA tartalmú P(NIPAAm-ko-TMSMA) kopolimer vizes oldatának a transzmittanciája a hőmérséklet függvényében három fűtési-hűtési ciklusban (a folytonos vonal a felfűtést, a szaggatott vonal a lehűtést jelzi; fűtési/hűtési sebesség: 0,2 °C/min 5 perces várakozási idővel, koncentráció: 1 mg/mL, 488 nm).

Abban az esetben, ha olyan kopolimereket hozunk létre, amelyekben homopolimer láncok kapcsolódnak egymáshoz, blokk-kopolimerekhez jutunk. Kutatásaink során sikeresen előállítottunk kovalens kötéssel egymáshoz kapcsolt hiperelágazásos poliglicerol (HbPG) és poli(tetrahydrofuran) (PTHF) láncokból álló olyan ABA típusú blokk-kopolimereket, amelyekben két HbPG molekulát egy központi PTHF lánc kapcsol össze (HbPG-PTHF-HbPG). Ennek a sematikus szerkezetét mutatja a 4. ábra. A HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimer szintéziséhez amino-telekelikus PTHF-et, mint a glicidol gyűrűfelnylásos multielágazásos polimerizációja (ROMBP = Ring-Opening Multibranching

Polymerization) makroiniciátoraként alkalmaztuk. Ez a folyamat látható az 5. ábrán, mellyel többféle összetételben sikerült előállítani HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimereket.¹⁰ Az irodalomban eddig mindössze egy közleményt¹¹ találni, amely ennek a blokk-kopolimernek az előállításával foglalkozik hidroxi-telekelikus PTHF makroiniciátorként történő alkalmazásával. A közölt eredmények azonban kérdésessé teszik ennek a sikerességét. Ezzel szemben az általunk alkalmazott amino-telekelikus makroiniciátorral nagy hatékonysággal sikerült előállítani különböző összetételű HbPG-PTHF-HbPG triblokk-kopolimereket.



4. **Ábra.** A HbPG külső blokkokkal rendelkező ABA blokk-kopolimerek sematikus szerkezeti felépítése.

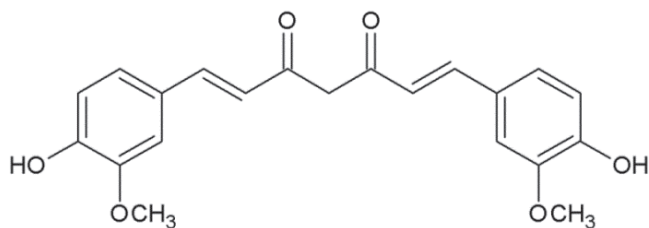


5. **Ábra.** HbPG-PTHF-HbPG ABA triblokk-kopolimer előállítása glicidol anionos gyűrűfelnylásos multielágazásos polimerizációjával amino-telekelikus poli(tetrahydrofuran) makroiniciátor alkalmazásával.

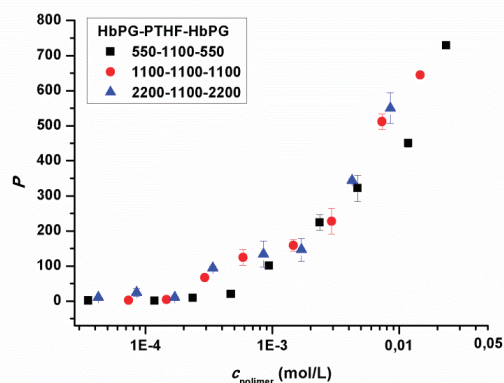
A hiperelágazásos poliglicerolról (HbPG) meg kell jegyeznünk, hogy világszerte igen intenzív kutatások folynak ezzel a random elágazásokat tartalmazó polimerrel, tekintettel arra, hogy egy biokompatibilis, széles körben engedélyezett élelmiszeradalék, és gyógyászati alkalmazásokban kiválthatja a hosszú távon a szervezetben felhalmozódó poli(etilén-glikol)t (PEG) és származékait. A megcélzott HbPG-PTHF-HbPG másik összetevője, a PTHF és elsősorban az ebből készült olyan polimerek, mint a poliuretánok rég-

óta ismert és gyógyászatban alkalmazott biokompatibilis anyagok. A két polimer összekapcsolásával, melyek közül a HbPG vízoldható hidrophil, míg a PTHF apoláris szerves oldószerekben oldódó hidrofób makromolekula, egy amfifil karakterű, önszerveződésre képes, biokompatibilis ABA blokk-kopolimer előállítását céloztuk meg. Az általunk előállított HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimerek amfifil jellegét igazolja, hogy vizes oldataik 10^{-4} mol/L körüli kritikus micellaképződési koncentrációval rendelkeznek, és a cmc-nél nagyobb polimer koncentrációk esetén belőlük ~ 10 - 15 nm átmérőjű micellák képződnek.

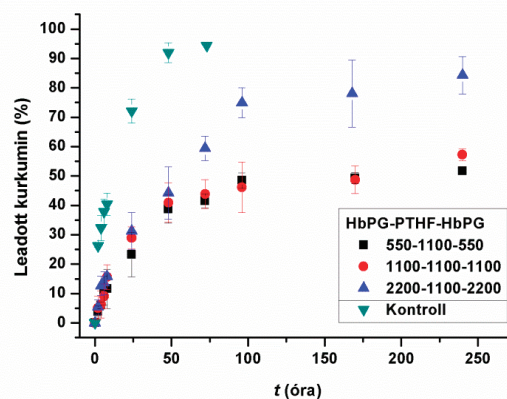
Közismert, hogy számos olyan hatóanyag létezik, amelyek gyógyászati alkalmazásának egyik jelentős akadályozó tényezője azok igen alacsony vízoldhatósága. Ilyen például a kurkumin (6. ábra), amely egy természetes daganatellenes szerként nyilvántartott vegyület, és vízoldhatósága mindössze $2,98 \cdot 10^{-6}$ mol/L. Szisztematikus kísérleteket folytattunk a kurkumin vízoldhatóságát illetően a vizes oldatban micellákat képező HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimerek jelenlétében. Azt találtuk, hogy a cmc fölötti tartományban a HbPG-PTHF-HbPG koncentrációjának növelésével rendkívüli mértékben megnő a kurkumin oldhatósága, vagyis a HbPG-PTHF-HbPG mintegy molekuláris kapszulázószerként viselkedik. A 7. ábrán a kurkumin micella-víz partíciós koeficiense látható a polimer koncentráció függvényében. Amint az erről az ábráról kitűnik, a HbPG-PTHF-HbPG több mint 700-szorosára képes növelni a kurkumin vízoldhatóságát. Fontos megjegyezni, hogy mind a HbPG-PTHF-HbPG micellák, mind pedig a kapszulázott kurkumin tartalmú micellák nagy stabilitással rendelkeznek. NMR vizsgálatok azt mutatják, hogy a hatóanyag a micellák hidrofób összetevőjében, azaz a PTHF fázisban található a micellákban. Ezen túlmenően a liofilizált anyagok újraoldhatóak és megtartják alapvető tulajdonságaikat. Mint azt a 8. ábra mutatja, a HbPG-PTHF-HbPG nanomicellákba kapszulázott kurkumin elnyújtott idejű hatóanyag leadást biztosító gyógyszerhordozó. Citotoxikussági vizsgálatokkal azt találtuk, hogy a HbPG-PTHF-HbPG még viszonylag nagy koncentrációkban és hosszas kezelés esetén sem mutat citotoxicitást. Ezen felül a U-87 glioblastoma sejtekkel végzett kísérletek arra az eredményre vezettek, hogy a szabad kurkuminhoz képest minden kurkuminnal töltött polimer micella esetén nőtt a sejtbejutás.¹⁰



6. Ábra. A kurkumin.



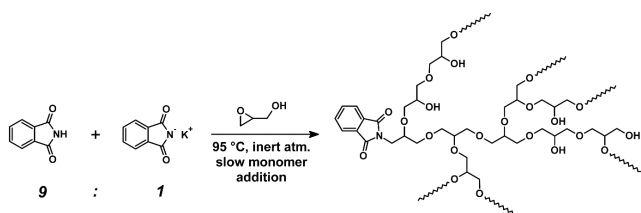
7. Ábra. A micella-víz partíciós koeficiense a HbPG-PTHF-HbPG amfifil triblokk-kopolimerek koncentrációjának a függvényében.



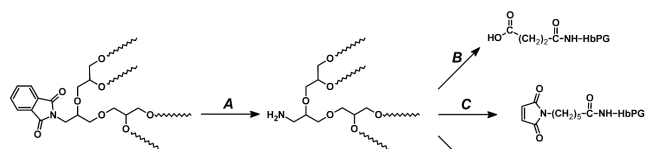
8. Ábra. A HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimerek által képződött micellákból leadott kurkumin relatív mennyisége az idő függvényében.

Ezen az eredményeken túlmenően igen ígéretesnek tűnnek azok az eredményeink is, amelyek arra vezettek, hogy a glicerol gyűrűfelnyílásos multielágazásos polimerizációját 1-oktadekanollal iniciálva olyan HbPG alapú AB blokk-kopolimerhez jutunk, amely egy oktadecil csoportot, azaz egy rövid polietilén szegmenst tartalmaz makromolekulánként (C18-HbPG).¹² Ez az amfifil karakterű polimer igen hatékonyan bizonyult vizes közegben mind poli(glikolsav-ko-tejsav) kopolimerek (PLGA), mind pedig poli(ϵ -kapolakton) (PCL) nanorészecskék stabilizálására.^{12,13} Ezek a C18-HbPG-vel stabilizált biokompatibilis és biodegradábilis polimerek ígéretes nanohordozónak bizonyultak a kurkumin esetében. Azt találtuk, hogy a PCL-kurkumin kölcsönhatás erősebb a PLGA-kurkumin eseténél. A 10 w/w% kurkumint tartalmazó, C18-HbPG-vel stabilizált PCL kurkumin leadásával kapcsolatos vizsgálatok azt mutatták, hogy erősen pH-függő a kurkumin leadása, kissé mértékű 7-es pH alatt, míg elnyújtott leadás tapasztalható a bélrendszer pH-ját szimuláló oldatban (pH = 7,4), ahol $\sim 80\%$ kurkumin leadás történik 8-12 óra alatt.¹³ Ezeknek az új eredményeknek az alapján többféle HbPG-t tartalmazó amfifil AB blokk-kopolimerrel stabilizált gyógyszerhordozó nanorészecske létrehozása képzelhető el, elsősorban biológiailag lebomló polimerekből létrehozott nanorészecskék stabilizálása révén.

Nemrég sikerült a glicidol olyan polimerizációját kidolgozunk, amely makromolekulánként egy amino csoportot tartalmazó HbPG-t eredményezett.¹⁴ Ezt a glicidol gyűrűfelynyílásos elágazásos polimerizációjának ftálimid-káliummal történő iniciálásával értük el, amelynek során ftálimidet tartalmazó makromolekulához jutottunk (9. ábra). Az így kapott HbPG-t hidrazin-monohidráttal reagáltatva olyan HbPG-t kapunk, amely egy amin-csoportot tartalmaz. Az amin-csoport további lehetőségeket kínál újabb funkciók kialakítására, mint az a 10. ábrán látható, mely karboxil, maleimid és klóracetamid csoportok képződését mutatja. A monoamino-funkciós HbPG, tekintettel a HbPG fentebb már említett biokompatibilitására és a PEG-gel szembeni előnyére, alkalmas polipeptidek konjugálására. Különösen fontos ez olyan esetekben, amikor receptor-specifikus peptid révén kívánunk hatóanyagot bejuttatni szelektíven rákos sejtekbe. Ilyen esetekben ugyanis a gyógyszer-peptid konjugátum többnyire hidrofób karakterű, és nem oldódik megfelelő mértékben vízben. Megkíséreltünk létrehozni egy olyan gyógyszer-peptid-HbPG konjugátumot, amelyet a hozzákapcsolt HbPG vízoldhatóvá tesz, és alkalmas sejt-specifikus gyógyszerhordozónak.¹⁵ Ennek során daganatos megbetegedések terápiájában alkalmazott daunomycin kapcsolására került sor egy katepszin B enzimmel könnyen hasítható peptid közbeiktatásával epidermális növekedési faktor receptorhoz (EGFR) kapcsolódó peptidhez, amely a vízoldhatóságot biztosító amin-funkciós PEG-hez, illetve HbPG-hez van kovalens kötéssel rögzítve. Az így felépülő blokkokból álló konjugátumok vizsgálata során kiderült, hogy a konjugátumok alkotóelemeinek megfelelő megválasztásával, elsősorban rövid receptor-specifikus peptidok esetében a HbPG-peptid blokk-kopolimer (konjugátum) kiemelkedően jó receptor kötődési és sejt-felvételi tulajdonságokkal rendelkezik.¹⁵ Ezek az új eredmények egyúttal arra is utalnak, hogy a HbPG-n alapuló biokonjugátumok ígéretes lehetőségeket kínálnak a sejt-specifikus, különösen a daganatos sejteket célzó terápiákban.



9. Ábra. Makromolekulánként egy ftálimid csoportot tartalmazó hiperelágazásos poliglicidol szintézise glicidol ftálimid/ftálimid-kálium eleggyel iniciált gyűrűfelynyílásos multielágazásos polimerizációjával.

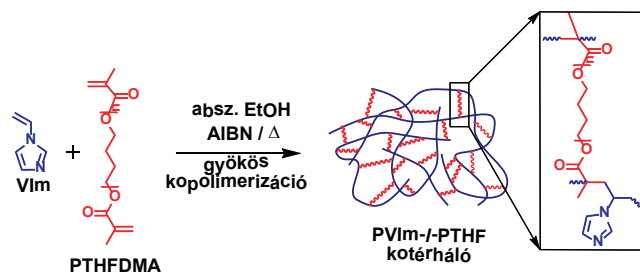


10. Ábra. A mono-ftálimid csoport átalakítása amin csoporttá, majd karboxil, maleimid és klóracetamid csoport kialakítása hiperelágazásos poliglicidol láncon (A: hidrazin-monohidrát, B: borostyánkősav anhidrid, C: 6-maleimid-hexánsav, D: pentaklorfenil-klóracetát)

3. Polimer kotérhálók

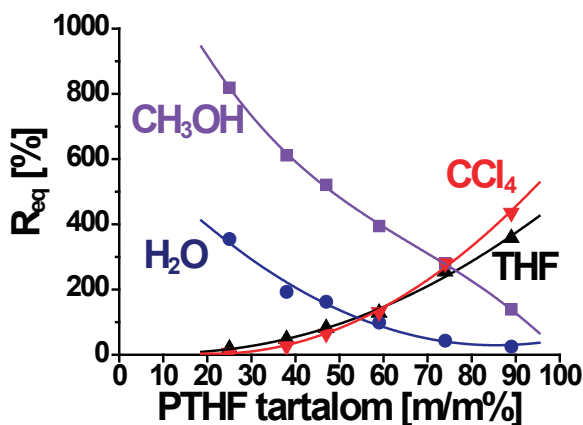
Kutatócsoportunkban hosszabb ideje foglalkozunk olyan térhálós polimerekkel, amelyekben a térhálósítószer nem kis molekulatömegű kettő vagy több funkciók csoporttal rendelkező molekula (térhálósítószer), hanem megfelelő funkciók csoportokkal rendelkező makromolekula. Az ilyen térhálót, amelyekben az egyik polimer lánc a térhálósító szere a másik polimer lánchnak, kotérhálónak nevezzük. Különösen nagy érdeklődés kíséri világszerte az amfil kotérhálók (AKTH-k) kutatását, amelyek egymással nem elegyedő, kovalens kötéssel összekapcsolt hidofil és hidrofób láncokból épülnek fel. Ezt a széleskörű érdeklődést tükrözi, hogy a Royal Society nemrég adott ki egy ezekkel az anyagokkal foglalkozó könyvet,¹⁶ amelyben az egyik fejezet kutatócsoportunk N-vinil-imidazon alapuló amfil kotérhálókval eddig elért eredményeinek az összegzéséről szól.¹⁷

A polimer kotérhálók egyik leggyakoribb előállítás eljárása az úgynevezett makromonomer módszer, amelynek során egy polimerizációra képes végcsoportokkal rendelkező, azaz telekelikus polimert kopolimerizálnak egy kis molekulatömegű monomerral, többnyire gyökös kopolimerizációval. Ezt a folyamatot mutatja a poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofurán) (PVI*m-l*-PTHF) szintézisére a 11. ábra, melynek során metakrilát-telekelikus PTHF és VIm kopolimerizációja eredményezi ezt a különleges anyagot. (A kotérhálók elnevezésében az *-l-* rövidítés a "linked by" kifejezést jelöli.) Ahhoz hogy egy ilyen folyamat révén a megcélzott kotérháló képződjön, valamint ne lépjen fel fázisszétválás a szintézis során, több követelménynek kell egyidejűleg teljesülnie: (1) a monomer és makromonomer kopolimerizálható legyen, azaz a makromonomer polimerizálható csoportjai és a kopolimerizációban résztvevő kis molekulatömegű monomer szerkezete olyan legyen, hogy ezek hatékonyan részt tudjanak venni a kopolimerizációs reakcióban, azaz az egymás iránti reaktivitásuk megfelelő legyen; (2) olyan polimerizációs körülményeket kell teremteni, hogy a térhálós polimer létrejöttéhez legalább kettő makromonomer beépüljön a kis molekulájú monomer mindegyik növekvő láncába, amit gyökös kopolimerizációban a monomerek és az iniciátor koncentrációja arányának helyes megválasztásával lehet elérni; (3) olyan közös oldószerben vagy oldószer elegyben kell kivitelezni a polimerizációt, amelyben az összes komponens, azaz a telekelikus makromonomer, a kis molekulájú monomer és a belőle képződő polimer is oldódik, máskülönben a polimerizáció során fázisszeparáció lép fel, és nem képződik kotérháló.



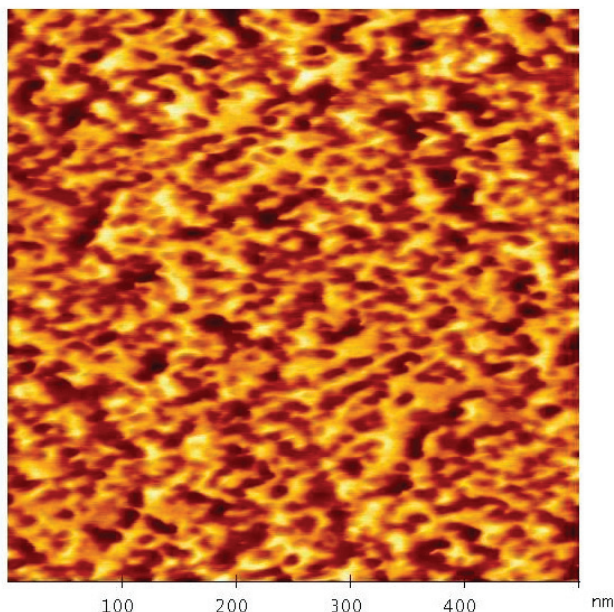
11. Ábra. A poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofurán) (PVI*m-l*-PTHF) amfil kotérháló makromonomer módszerrel történő előállításának a sémája.

Az N-vinil-imidazol alapú kotérhálók több szempontból is kitüntetett helyet foglalnak el a kotérhálók között. Az imidazol gyűrű egyrészt megtalálható a legfontosabb biomakromolekulákban (DNS, RNS, fehérjék), enzimekben, B-12 vitaminban, számos gyógyszerben és növényvédőszerben, ionos folyadékokban stb. Másrészt pedig az imidazol, szerkezetéből következően számos fémionnal képes stabil komplexeket képezni. A 11. ábrán feltüntetett szerkezetű kotérhálót két olyan polimer alkotja, amelynek homopolimerjei, azaz a poli(N-vinil-imidazol) (PVI_m) és a poli(tetrahidrofurán) (PTHF) nem elegyednek egymással. A köztük lévő erős kémiai kötés azonban meggátolja a makroszkópikus szételegyedésüket a kotérhálókban. Az egymással nem elegyedő polimer láncokból felépülő kotérhálók esetében kezdetektől fogva az egyik legalapvetőbb kérdésként merül fel az, hogy ezek miként helyezkednek el a kotérhálókban. Ennek felderítésére általunk korábban kidolgozott¹⁸ reakciókörülményeket alkalmazva szisztematikus kísérletsorozattal különböző átlag molekulatömegű PTHF makromonomerekkel széles összetétel tartományban előállítottunk egy PVI_m-/*l*-PTHF amfilil kotérháló mintasorozatot, és alapvető tulajdonságaik felderítése mellett atomerő mikroszkópiával (AFM) vizsgáltuk a kotérhálók összetételétől és a PTHF keresztükötő átlag molekulatömegétől függő morfológiáját.¹⁹ Különböző hidrophil (víz, metanol) és hidrofób (THF, CCl₄) oldószerekben történő duzzadás során kapott egyensúlyi duzzadási fok értékeket mutatja a 12. ábra a kotérhálók PTHF tartalmának a függvényében. Jól kitűnik erről az ábráról, hogy a kotérhálók amfilil tulajdonságúak, azaz az összetételtől függő mértékben képesek mind hidrophil, mind pedig hidrofób oldószerekben duzzadni, vagyis mindegyik típusú anyaggal kölcsönhatásba lépni. Ezt azt jelenti, hogy ezek a kotérhálók a környezetüktől (oldószerrel) függően vagy hidrogélként vagy organogélként (hidrofób géllként) viselkednek. Az ilyen típusú anyagokat, azaz amelyek a környezetüktől függően képesek más-más tulajdonságot mutatni, "kaméleon" anyagoknak nevezik. A kotérhálók ilyen típusú viselkedését többféle alkalmazásban is fel lehet használni, mint arra majd példa is szerepelni fog a továbbiakban.

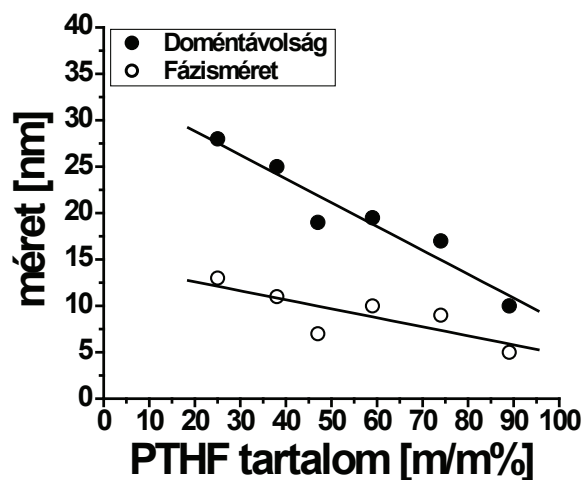


12. Ábra. A poli(N-vinil-imidazol)-/*l*-poli(tetrahidrofurán) (PVI_m-/*l*-PTHF) kotérhálók egyensúlyi duzzadási foka (R_{eq}) különböző oldószerekben a kotérhálók PTHF tartalma függvényében ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol).

A kotérhálók, különösen az amfilil kotérhálók kapcsolatos kutatások kezdetétől alapvető kérdésként merül fel, hogy az egymással makroszkópikusan nem elegyedő polimer láncok milyen térbeli elrendeződésben találhatók ezekben a különleges anyagokban. Ennek tisztázása érdekében kutatócsoportunkban előállítottunk széles összetétel tartományban különböző átlag molekulatömeggel rendelkező MA-PTHF-MA makromonomerekkel PVI_m-/*l*-PTHF kotérhálókat, és a Freburgi Egyetem munkatársaival együttműködve atomerő mikroszkópiás (AFM) vizsgálatokkal felderítettük ezeknek az anyagoknak a morfológiáját.^{19,20} Ennek során azt találtuk, hogy ezekben az anyagokban az egymással kovalens kötéssel összekapcsolt, egymással nem elegyedő polimer komponensek nanométer tartományba eső, rendezetlen elrendezésben elkülönülő doméneket alkotnak. Kisebb térhálósító arányoknál a térhálósító komponens elkülönülten a másik komponens, a PVI_m-/*l*-PTHF esetében a PVI_m fázisba ágyazódóan foglal helyet irreguláris szférikus domén szigetekként. A PTHF mennyiségét növelve széles összetétel tartományban (~40-65 w/w%) kölcsönösen folytonos (kofolytonos), azaz egymásba fonódó nanofázisok vannak jelen ezekben a kotérhálókban, amely többféle alkalmazási lehetőséget is előrevetít. Egy ilyen kölcsönösen folytonos nanofázisú morfológiával rendelkező PVI_m-/*l*-PTHF kotérháló fázismódusú AFM képét mutatja a 13. ábra. Nagyobb keresztükötő arányoknál a másik összetevő, azaz a PVI_m jelenik meg elkülönült nanoméretű egyedi fázisokként. Amint a 14. ábrán látható, a PTHF keresztükötő mennyiségének, azaz a térhálósűrűségnek a növelésével a doménméretek csökkennek, és az összetételtől függően az elkülönülő komponensek átlagos doménmérete az 5-15 nm, míg az átlagos doméntávolság a 10-30 nm tartományba esik. Ezt kisszögű röntgenszórás (SAXS) vizsgálatok is alátámasztották.²⁰ Ha összevetjük az AFM vizsgálatokkal nyert eredményeket a 12. ábrán látható duzzadási vizsgálatok eredményeivel, akkor megállapíthatjuk, hogy a mind hidrophil, mind pedig hidrofób oldószerekben duzzadni képes kotérhálók összetételi tartománya (~40-65 w/w%) igen jó egyezést mutat az AFM mérésekkel kapott kofolytonos morfológiájú elrendezést mutató kotérháló összetétellel. Ez azt jelenti, hogy a kölcsönösen folytonos (kofolytonos) nanofázisú szerkezet biztosítja a mindkét típusú oldószerben lehetséges duzzadási képességet ezekben az amfilil kotérhálókban. Meg kell jegyezzük, hogy a PVI_m-/*l*-PTHF kotérhálók rendezetlen nanofázisú morfológiájára kapott eredmények jól egyeznek korábbi, poli(2-hidroxi-etil-metakrilát)-/*l*-poliizobutilén kotérhálók esetén kapott eredményekkel.²¹



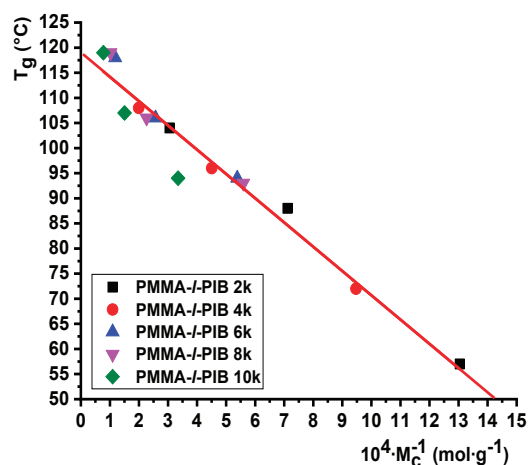
13. **Ábra.** Egy kölcsönösen folytonos nanofázis szeparált morfológiával rendelkező poli(N-vinil-imidazol)-/poli(tetrahidrofurán) (PVIm-*l*-PTHF) kotérháló minta fázis módusú AFM felvétele, melyben a sötét részek a PTHF, a világos részek a PVIm fázisokat jelzik ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol, 47 w% PTHF tartalom, kép mérete: 500x500 nm).



14. **Ábra.** Az AFM mérésekkel a poli(N-vinil-imidazol)-/poli(tetrahidrofurán) (PVIm-*l*-PTHF) kotérhálóban a PTHF fázisokra kapott átlagos domémméret és a fázisok átlagos doménavolsága a PTHF tartalom függvényében ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol).

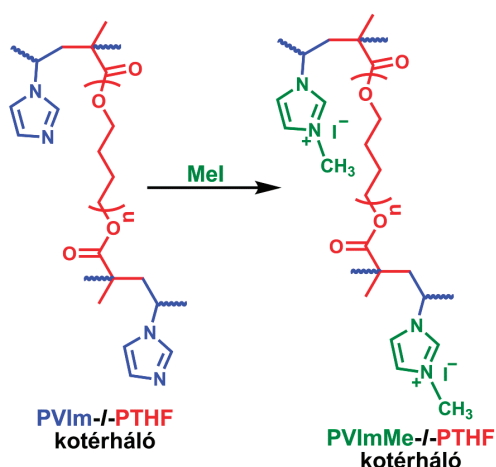
Differenciális pásztaázó kalorimetriával (DSC) történt vizsgálatok során azt találtuk, hogy az eddig vizsgált fázisszeparációt mutató kotérháló két üvegesedési hőmérséklettel (T_g) rendelkezik. Ez, egyezésben az AFM-mel végzett vizsgálatok eredményeivel, szintén igazolja az amfifil kotérháló fázisszeparált szerkezetét.¹⁹⁻²² Korábbi vizsgálataink során arra a meglepő eredményre jutottunk, hogy a PVIm-*l*-PTHF kotérháló esetében a PVIm komponens T_g -je csökken a PTHF keresztkötő relatív mennyiségének, azaz a térhálósűrűség növekedésével, és ezzel együtt a PVIm keresztkötések közötti átlagos molekulatömegének (M_c) a csökkenésével.²² Még meglepőbb eredményt

kaptunk, ha a kapott T_g értékeket ábrázoltuk a homopolimerekre ismert Fox-Flory összefüggés szerint ($T_g = T_{g,\infty} - K/M_n$, ahol $T_{g,\infty}$ a végtelen hosszú homopolimer üvegesedési hőmérséklete, K anyagi állandó, M_n pedig a homopolimer számátlag molekulatömege), azaz a PVIm komponens T_g -jét az $1/M_c$ függvényében, ugyanis függetlenül a PTHF keresztkötő átlagos molekulatömegétől ez az ábrázolás egyenest eredményezett. Ez azt jelenti, hogy a PTHF keresztkötő úgy viselkedik a kotérhálóban mint egy "molekuláris olló", és mintegy elvágva a PVIm láncokat, azok az üvegesedési átmenet szempontjából úgy viselkednek, mint a megfelelő hosszúságú szabad homopolimer láncok. Ezt az általunk elsőként felismert jelenséget "olló effektus" megjelöléssel neveztük el. Magától értetődő kérdésként merült fel, hogy vajon ez a PVIm-*l*-PTHF kotérhálókra jellemző egyedi jelenség, vagy érvényes-e más kotérháló esetében is. Ennek felderítése érdekében szisztematikus kísérleti munkával előállítottunk összetétel és ezzel együtt M_c szempontjából is jól definiált poli(metil-metakrilát)-/poliizobutilén (PMMA-*l*-PIB) kotérháló sorozatot öt különböző molekulatömegű metakrilát-telekelikulus poliizobutilén (MA-PIB-MA) és metil-metakrilát (MMA) kopolimerizációjával, majd DSC mérésekkel meghatároztuk a komponensek T_g értékeit.²³ Mint a 15. ábrán láthatjuk, a PMMA T_g értékei a kotérhálóban az $1/M_c$ függvényében ebben az esetben is egy egyenesre esnek. Az így kapott egyenes meredekségéből kapott K értékre $4.83 \cdot 10^4$ °Cg/mol adódott, ami igen jó egyezésben van az irodalomban a PMMA homopolimerekre kapott K értékkel ($4.67 \cdot 10^4$ °Cg/mol).²⁴ Ezek az eredmények tehát azt jelentik, hogy újabb példa igazolja az olló effektust a makromolekuláris keresztkötővel kapott, egymással nem elegyedő polimer komponensekből álló kotérháló esetében. Mindez azt jelenti, hogy joggal feltételezhetjük, miszerint ez egy általános jelenség lehet az ilyen típusú kotérháló esetében. Erre utalnak jelenleg más összetevőkből álló kotérhálókkal folyamatban lévő vizsgálataink eddigi eredményei is. Mivel a felhasználás szempontjából döntő jelentőséggel bír egy makromolekuláris anyag T_g -je, ezeknek az eredményeknek az ismeretében ebből a szempontból jól tervezhetővé válnak a polimer kotérháló.

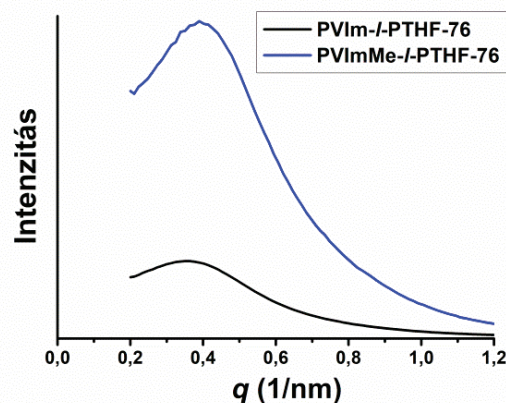


15. **Ábra.** A poli(metil-metakrilát (PMMA) komponens üvegesedési hőmérséklete (T_g) a poli(metil-metakrilát)-/poliizobutilén (PMMA-*l*-PIB) kotérhálóban az $1/M_c$ függvényében.

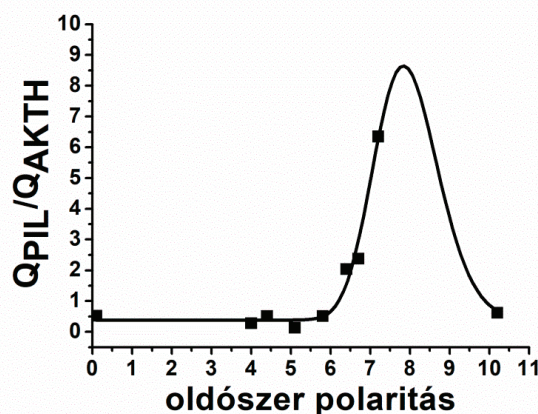
Mint ismeretes, az ionos folyadékok igen széles körű érdeklődést váltottak ki. Napjainkban pedig az olyan polimerek kutatása is előtérbe került, amelyek ionos folyadék tulajdonságú csoportokat tartalmaznak. Ezeket a polimereket poli(ionos folyadék)oknak (PIL = poly(ionic liquid)) hívják.²⁰ Tekintettel arra, hogy a legtöbb ionos folyadék alkilezett imidazon alapszik, megkíséreltünk létrehozni egy eddig a szakirodalomban tudomásunk szerint egyáltalán nem szereplő új anyagot, amely poli(*N*-vinil-imidazol) alapú kotérháló alkilezésével olyan PIL kotérhálót (PIL-CN = poly(ionic liquid) conetwork) eredményez, amelyben a fentiekben bemutatott nanoszerkezetű elrendezésben foglal helyet az imidazol gyűrűk alkilezésével nyert PIL komponens. Ezt úgy értük el, hogy a nanofázisú PVIm-*l*-PTHF kotérhálót metil-jodiddal kezeltük.²⁰ Ezt a folyamatot mutatja a 16. ábra. Azt találtuk, hogy ez az eljárás nagyfokú alkilezést eredményez, és a létrejövő PIL-CN-ek megtartják a nanofáziszerparált szerkezetet, mint azt az AFM és SAXS mérések eredményei mutatják. Jól tükrözi a PIL-CN-ek nanofázisú szerkezetét az is, hogy a SAXS görbékben (17. ábra) a szórás maximum helye, azaz az átlagos doméntávolság csak kismértékben változik a metilezés hatására. A kapott nanofázisú PIL-CN-ek duzzadási viselkedését összehasonlítottuk a PVIm-*l*-PTHF kotérhálók duzzadási képességével, és nemvárt eredményeket kaptunk. A PIL-CN-ek egyensúlyi duzzadási foka ugyanis több poláros oldószerben is, például víz, alkoholok, acetonitril, kisebbnek adódott, mint a kiindulási kotérhálóké, ugyanakkor olyan aprotikus poláros oldószerek esetében, mint a DMSO, DMF és *N*-metil-pirrolidon (NMP), a PIL-CN-ek szuperabszorbens jelleget mutatnak. Jól tükrözi ezt a különbséget a 18. ábra, mely azt mutatja, hogy a kétféle kotérháló egyensúlyi duzzadásának a hányadosa az oldószerek polaritásának a függvényében egy Gauss-görbével illeszthető maximum görbét eredményez. Megjegyzendő, hogy ebben az ábrázolásban az utolsó pont a 10,2 értékű polaritással rendelkező vízhez tartozik. A PIL-CN-ek ilyen típusú különleges viselkedése többféle új alkalmazás előtt nyithatja meg az utat a gyógyásztól a környezetvédelemig.



16. Ábra. Poli(ionos folyadék) kotérháló (PIL-CN) előállítás poli(*N*-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) kotérháló imidazol gyűrűinek metil-jodiddal történő metilezésével.



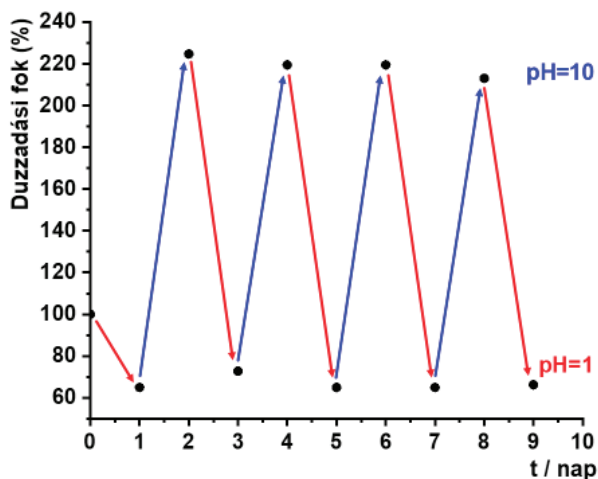
17. Ábra. A kiindulási PVIm-*l*-PTHF (alsó görbe) és metilezett kotérháló (PVImMe-*l*-PTHF, felső görbe) kisszögű röntgenszórási (SAXS) görbéi.



18. Ábra. Az 57 w% PTHF-et tartalmazó PVIm-*l*-PTHF amfil kotérháló (AKTH) és a metilezett származéka (PIL) egyensúlyi duzzadási fokainak a hányadosa ($Q_{\text{PIL}}/Q_{\text{AKTH}}$) az oldószerek polaritásának a függvényében.

Az amfil kotérhálók egyik legérdekesebbnek tűnő csoportjába tartoznak a polielektrolit láncokat tartalmazó kotérhálók. Különösen a poli(met)akrilsavat tartalmazó amfil kotérhálók tűnnek igen érdekes új anyagoknak. Eddigi ismereteink szerint azonban nem léteznek hidrofób makromonomereknek, mint például a poliizobutilén (PIB), valamint PTHF és olyan, polielektrolitokat eredményező monomereknek és a belőlük képződő polimereknek közös oldószere, amely lehetővé tenné ilyen típusú kotérhálók közvetlen előállítását. Sikert azonban már korábban apoláris csoporttal, mint például trimetilsziloxi védőcsoporttal rendelkező metakrilsav (trimetoxiszilil-metakrilát) és metakrilát-telekelikus PIB kopolimerizációjával kotérhálót előállítani, és a védőcsoportot savas hidrolízissel a képződött kotérhálóban eltávolítani, amely poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMMA-*l*-PIB) kotérhálót eredményezett.²⁵ Tekintettel azonban arra, hogy a trimetoxiszilil védőcsoport könnyen hidrolizálódik már levegő nedvességének hatására is, 1-etoxietil-védőcsoporttal rendelkező monomerekkel is megkíséreltük amfil kotérháló előállítását metakrilát-telekelikus PIB keresztkötővel. Ez mind metakrilsav,²⁶

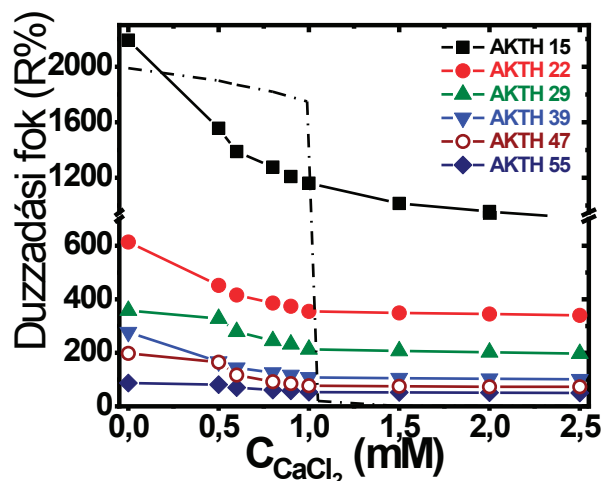
mind pedig akrilsav²⁷ esetén eredményesen vezetett a kívánt poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMAA-*l*-PIB) és poliakrilsav-*l*-poliizobutilén (PAA-*l*-PIB) kotérhálókhoz. Mindkét polisav tartalmú kotérháló esetén azt találtuk, hogy pH-reszponzív (intelligens) duzzadási tulajdonsággal bírnak, azaz a kotérhálóban található polisavak pK értékei körül jelentősen megváltozik a duzzadási fokuk, kis pH-n kismértékű, míg a pK-nál nagyobb pH értékeknél jelentős duzzadási fokkal rendelkeznek. Azt is lényeges megfigyelésnek tartjuk, hogy míg a poli(metakrilsav) és poliakrilsav homopolimerekből álló duzzadt hidrogélek mechanikai tulajdonságai rendkívül gyengék, a PIB-bel térhálósított savas polielektrolit hidrogéleknek még nagy duzzadási fokok esetén is kiváló a mechanikai stabilitásuk, azaz a PIB keresztlinkáló erősítő anyag szerepét is betölti ezekben a kotérháló alapú hidrogélekben. Megvizsgáltuk, hogy a pH több cikluson keresztül történő változására történik-e bármilyen, a duzzadási képességet befolyásoló változás. Amint azt a 19. ábra mutatja, a PMAA-*l*-PIB kotérhálóknak a pH több cikluson keresztül történő változására sem változik meg jelentős mértékben a duzzadási képességük, hosszabb idejű ciklusváltásra is reverzibilis módon változik a duzzadási fokuk. Ezt a tulajdonságukat kihasználva elkészítettünk egy PMAA-*l*-PIB kotérhálón alapuló pH-szelepet, és demonstráltuk ennek működőképességét is. Ez egyben azt is jelenti, hogy a poli(metakrilsav)on és poliakrilsavon alapuló kotérhálóknak a pH-változásra bekövetkező duzzadási fok változása számos további felhasználási lehetőséget kínál a gyógyásztól kezdve a legkülönbözőbb, lágy anyagokkal kapcsolatos speciális és nagy hozzáadott értékű alkalmazásokig.



19. Ábra. Poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMAA-*l*-PIB) kotérhálók relatív duzzadási foka a desztillált vízben mért duzzadási fokhoz (nulla időnél 100) képest egy napos ciklusidővel pH=1 és pH=10 között ($M_{n,PIB} = 13300$ g/mol, $w_{PIB} = 28$ w%).

Ismeretes, hogy a negatív polielektrolit hidrogélek, pl. poli(met)akrilsav és kopolimer géljeik, esetén olyan fiziológiailag fontos kétértékű kationok, mint például a kalcium ion jelenlétében, egy bizonyos ionkoncentrációnál géllkollapszus történik, amely emiatt nagy orvosi biológiai jelentőséggel

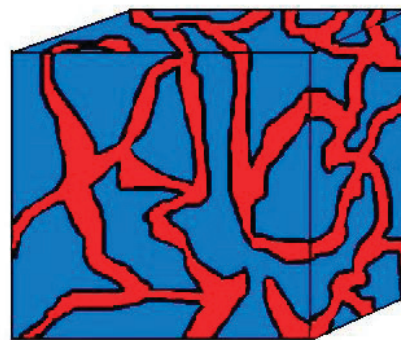
bír.²⁸ Poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMAA-*l*-PIB) amfil kotérhálók (AKTH-k) duzzadási viselkedését kalcium-klorid oldatban vizsgálva azt a meglepő eredményt kaptuk, hogy viszonylag nagy PMAA tartalmú (pl. 85 w%) AKTH-k esetében sem történik géllkollapszus jelentősebb kalcium ion koncentrációjú vizes oldatokban sem, mint azt a 20. ábra mutatja.²⁹ Ezen az ábrán a szaggatott vonal jelzi a géllkollapszust térhálós homopolimer polielektrolit gélek esetében, és mint az jól látszik, a PMAA-*l*-PIB amfil kotérhálók duzzadási foka ezzel szemben az összetételtől függő mértékben monoton csökken, és 1 mM koncentráció körül állandóvá válik. Kimutattuk, hogy a kalcium ionokat nátrium ionokra cserélve visszaáll a kotérháló eredeti duzzadási foka. A PMMA-*l*-PIB kotérhálókról tehát kiderült, hogy fiziológiailag fontos többértékű ionok jelenlétében is stabilak maradnak, azaz nem következnek be a sókoncentráció növelésével géllkollapszus, ami számos gyógyászati alkalmazásra nyújt lehetőséget.



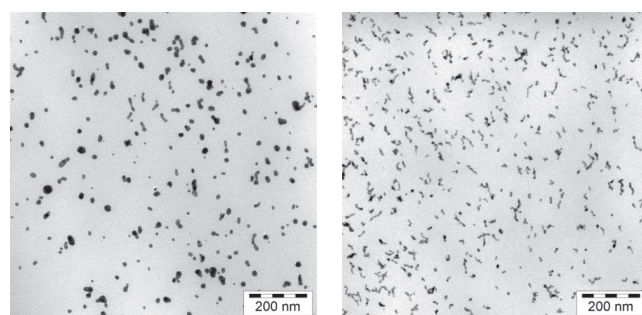
20. Ábra. Poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén amfil kotérhálók (AKTH-k) kalcium ion koncentrációjától függő duzzadási foka vízben (a szaggatott vonal térhálós homopolimer polielektrolit gélek géllkollapszussal járó duzzadási fokát mutatja; az AKTH-k jelölésénél a számok a PIB tartalmat jelentik w%-ban).

Az amfil kotérhálók széles összetétel tartományban egyedülálló kölcsönösen folytonos nanofázisú szerkezete egyedi lehetőséget kínál eddig nem létező nanohibridek létrehozására. Az egyik fázist ugyanis szelektíven duzzasztva egy prekursor anyag oldatával, majd ebben a fázisban, mintegy nanoreaktorban, amelynek a másik, nem duzzadó fázisa képezi a nanoreaktor falát, kivitelezve egy olyan átalakítást (reakciót), amely nanoméretű szilárd anyagot eredményez ebben a nanofázisban, nanohibridhez jutunk. Egy ilyen, nanoreaktornak alkalmas kotérháló sematikus képét mutatja a 21. ábra. Megkíséreltük ezüst és arany nanorészecskék létrehozását poli(N,N-dimetil-akrilamid)-*l*-poliizobutilén (PDMAAm-*l*-PIB) kotérhálóknak oly módon, hogy ezüst-nitrát, illetve hidrogén-[tetrakloro-aurát(III)] vizes oldataival duzzasztottuk a kotérhálókat, majd a kotérhálók belsejében redukáltuk az ezüst, illetve arany ionokat, amely

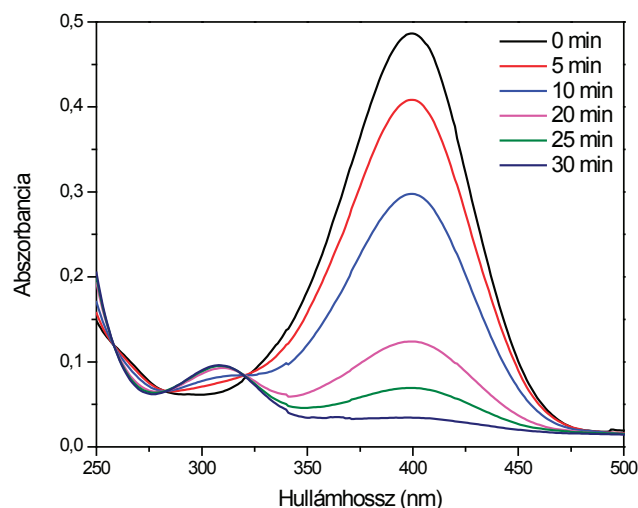
a megfelelő fém nanorészecskéket eredményezte. Mint az a 22. ábrán látható, az így kapott, arany nanorészecskéket tartalmazó kotérhálók transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvétele egyértelműen igazolja az arany nanorészecskék létrejöttét. A kotérhálók hidrofil PDMAAm fázisában képződött arany nanorészecskék mérete a 10 nm körüli tartományba esik, ami megfelel a PDMAAm fázis átlagos méretének, igazolva ezzel a nanoreaktor koncepciónk működőképességét. Hasonló eredményre jutottunk ezüst nanorészecskéket tartalmazó kotérháló alapú nanohibridek előállításakor is. Mint ismert, a nemesfémek makroszkópikus méretben a legtöbb kémiai reakció szempontjából inert anyagként viselkednek, nanoméretű részecskéik azonban jelentős kémiai aktivitást mutatnak, többek között katalitikus hatással is rendelkeznek többféle reakcióban is. Emiatt igen széles körben kutatás tárgyát képezi a fém nanorészecskék katalitikus aktivitásának a vizsgálata. Elsősorban kolloidok által stabilizált nanorészecskéket vizsgáltak eddig. Ezeknek megvan azonban az a hátránya, hogy nehezen távolíthatók el a reakcióközgeből, valamint könnyen előfordulhat aggregációjuk és szedimentációjuk. Az amfifil kotérhálókon alapuló nanohibridek azonban makroszkópikus méretű, könnyen kezelhető anyagok, amelyek esetében nem lépnek fel a kolloidok által stabilizált nanorészecskékénél tapasztalható problémák. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a stabilizáló anyagok, többek között polimerek, szerkezetének előnyös megválasztásával elérhető a szervesetlen nanorészecskék nagyfokú stabilitása. Erre mutatnak egyedülálló példát a Szegedi Egyetem munkatársaival folytatott együttműködésünk során kváziélő atomátadásos gyökös polimerizációval (ATRP = Atom Transfer Radical Polymerization) előállított poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát-*ko*-akrilsav) kopolimerekkel kapott eredmények, melyek szerint ezek a kopolimerek szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék nagyfokú és hosszútávú stabilitását eredményezték, amelyek így biológiai alkalmazást nyerhetnek, például mint MRI kontrasztanyagok.³⁰⁻³² Mint azt példaként a 23. és 24. ábrák mutatják, ezüst nanorészecskéket tartalmazó PDMAAm-*l*-PIB kotérhálók nagy aktivitású katalizátornak bizonyultak a környezetileg káros 4-nitrofenol nátrium-borohidriddel 4-aminofenollá történő redukciójában. Jól látható ezeken az ábrákon, hogy a 4-nitrofenol abszorbanciája fél óra alatt közel nullává csökken, azaz teljessé válik ez a redukciós reakció a kotérháló-ezüst nanohibrid katalitikus hatása következtében. Meg kell említeni, hogy katalizátor hiányában nem következik be ez a redukció hosszabb idő elteltével sem. Ezek az újfajta nanohibridek tehát számos lehetőséget kínálnak akár a környezetszennyezés csökkentésére, akár különféle reakciók hatékony katalizátoraként vagy egyéb speciális, például fotonikai, elektronikai stb. alkalmazásokra.



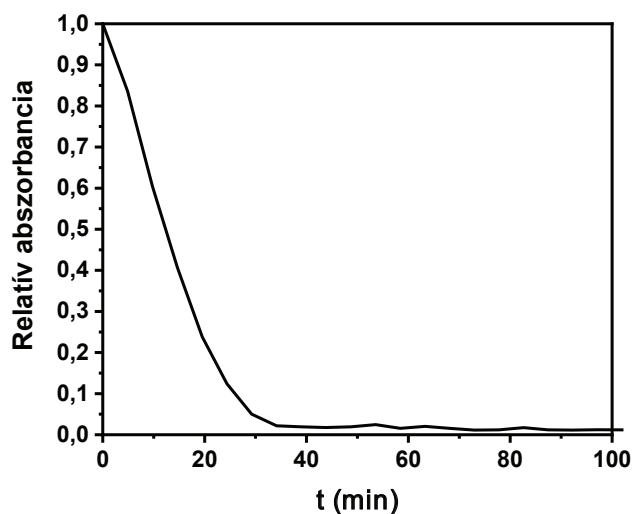
21. Ábra. Nanoreaktorok alkalmas, kölcsönösen folytonos nanofázis szerkezetű kotérháló sematikus képe.



22. Ábra. Hidrazinnal (bal oldali kép) és NaBH_4 oldattal (jobb oldali kép) történő redukálás eredményeként kapott, arany nanorészecske tartalmú poli(N,N-dimetil-akrilamid)-*l*-poliizobutilén (PDMAAm-*l*-PIB) kotérhálók transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvételei ($M_{n, \text{PIB}} = 6230 \text{ g/mol}$, $w_{\text{PIB}} = 31 \text{ w\%}$).



23. Ábra. A 4-nitrofenol és nátrium-borohidrid reakcióelegy UV-VIS spektruma a reakcióidő függvényében PDMAAm-*l*-PIB-ezüst nanohibrid katalizátor jelenlétében ($w_{\text{PIB}} = 50 \text{ w\%}$ a kotérhálóban, 4-nitrofenol: $\text{NaBH}_4 = 1:200$).



24. Ábra. A 4-nitrofenol és nátrium-borohidrid reakcióelegy 400 nm-nél mért relatív abszorbananciája a reakcióidő függvényében PDMAAm-*l*-PIB-ezüst nanohibrid katalizátor jelenlétében ($w_{\text{PIB}} = 50$ w% a kotérhálóban, 4-nitrofenol:NaBH₄ = 1:200).

4. Összefoglalás

Az utóbbi években kopolimerekkel és polimer kotérhálókkal folytatott kutatásaink főbb eredményeit foglalja össze ez a tanulmány. Ennek során sikeresen valósítottuk meg N-izopropil-akrilamid (NIPAAm) és 3-trimetoxiszililpropil-metakrilát (TMSPMA) gélesedés nélküli kopolimerizációját, amely szol-gél kémiai reakcióra alkalmas termoreszponzív (intelligens) kopolimereket eredményezett. Ezek termoreszponzív viselkedésének tanulmányozása során egy új, eddig nem ismert jelenséget tapasztaltunk, miszerint a szol-gél reakció a kopolimerek kritikus oldhatósági hőmérséklete fölötti hőmérsékleten katalizátor hozzáadása nélkül lejtászódik, és oldhatatlan térhálós polimerek képződnek.

Sikeresen állítottunk elő mindössze egy amin-csoportot tartalmazó monofunkciós hiperelágazásos poliglicerolt (HbPG) glicidol ftálimid/kálium-ftálimid iniciátor rendszerrel kivitelezett anionos gyűrűfelnylásos multielágazásos polimerizációjával és azt követő hidrazinos kezeléssel, amellyel végzett vizsgálataink eredményei szerint kiemelkedő sajátságú, célzott tumorterápiára alkalmas bikonjugátumok előállítása válik lehetővé. HbPG-poli(tetrahidrofurán)-HbPG (HbPG-PTHF-HbPG) szintézise amin-teleklikus PTHF-fel olyan ABA blokk-kopolimereket eredményezett, melyek vízben rosszul oldódó hatóanyagok, például kurkumin, rendkívül hatékony szolubilizáló hordozójának bizonyultak. Azt találtuk, hogy AB típusú HbPG alapú blokk-kopolimerek pedig kiváló stabilizáló hatással rendelkeznek vízben nem diszpergálható biodegradábilis polimer, például poli(ϵ -kaprolakton) és poli(tejsav-*ko*-glikolsav), nanorészecskék esetében.

Kutatócsoportunk alapvetően új eredményeket ért el az elmúlt években egymással nem elegendő, kovalens kémiai kö-

tésekkel összekapcsolt polimer láncokból felépülő polimer kotérhálók kutatása terén. Kimutattuk, hogy az üvegesedési átmenet szempontjából az úgynevezett, korábban csak egy esetben közölt "olló effektus" más felépítésű kotérhálók esetén is érvényes, ami arra utalhat, hogy ez egy általános jelenség a polimer kotérhálók körében. Szisztematikus atomerő mikroszkópos (AFM) vizsgálatokkal felderítettük poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofurán) (PVIm-*l*-PTHF) amfil kotérhálók (AKTH-k) nanofáziszevárt szerkezetét, melynek során azt találtuk, hogy ezek a kotérhálók széles összetétel tartományban kölcsönösen folytonos (kofolytonos), 5-15 nm méretű doménekből álló nanofázisú morfológiával rendelkeznek. Tudomásunk szerint a világon elsőként állítottunk elő PVIm-*l*-PTHF amfil kotérhálók alkilezésével poli(ionos folyadék) (PIL) kotérhálókat. AFM és kisszögű röntgenszórás (SAXS) mérésekkel ezekről kiderült, hogy megtartják a kiindulási kotérhálókhoz hasonló nanofázisú szerkezetüket és szuperabszorbensként viselkednek bizonyos oldószerek (DMSO, DMF, NMP) esetében. Furcsa, eddig nem ismert módon az oldószér polaritás függvényében a PIL kotérhálók relatív egyensúlyi duzzadási fokai jól illeszthetők egy Gauss-görbével. Trimetilszililoxi és 1-etoxietil védőcsoportok alkalmazásával sikeresen állítottunk elő pH-reszponzív poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMAA-*l*-PIB) és poliakrilsav-*l*-poliizobutilén polielektrolit kotérhálókat. A pH-reszponzív tulajdonságuk alapján létrehoztunk egy pH-szelep prototípusát. A PMAA-*l*-PIB hidrogéljeivel kapcsolatban olyan eredményeket kaptunk, miszerint szemben a homopolimer polielektrolit gélekkel, a polielektrolit kotérhálók esetén nem következik be még viszonylag nagy kalcium ion koncentrációknál sem gélkollapszus, ami lehetőséget biztosít széleskörű orvosi biológiai felhasználásukra. A nanofázisú kotérhálókról igazoltuk, hogy szelektív duzzasztással nanoreaktorként működnek, és a kiválasztott fázisban lezajló reakciókkal eddig nem ismert, újszerű, speciális nanohibridek hozhatók létre. Sikeresen előállítottunk kotérháló-ezüst és kotérháló-arany nanohibrideket. Azt találtuk, hogy a kotérháló-ezüst nanohibridek kiváló, többször felhasználható katalizátorai a környezetileg káros nitrofenol redukciójának. Együttműködésben a Szegedi Egyetem munkatársaival azt találtuk, hogy kváziélő atomátadási gyökös polimerizációval (ATRP) előállított poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát-*ko*-akrilsav) kopolimerek hatékony stabilizátorai szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskéknél, amely lehetőséget teremthet ezek MRI kontrasztanyagként történő felhasználására.

Összegzésül megállapíthatjuk, hogy a kutatócsoportunkban az elmúlt időszakban előállított új makromolekuláris anyagok és az elért új eredmények előrevetítik ezeknek az új anyagoknak a széles felhasználási lehetőségeit a gyógyásztól az energetikáig és környezetvédelemig.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom a kutatócsoportunk munkájában résztvevő minden eddigi és jelenlegi munkatársamnak, hallgatóknak és diákoknak. Külön köszönöm a közös munkát és közös erőfeszítéseinket azoknak, akikkel együtt dolgozhattam az elmúlt fél évtizedben: Aiman Aitkazina, Aldilene Santos Franca, Alexin Balázs, Alexy Andrea, Bajcsi Áron, Becsei Bálint, Bencskó György, Bisztrán Márk, Domján Attila, Erdős Mátyás, Érsek Gábor, Fecske Dóra, Fejér Máté, Fodor Csaba, György Csilla, Ignáth Tamás, Kali Gergely, Kalocsai Dániel, Kasza György, Koronka Dániel, Kovács Ervin, Lontay Dávid, Menyhért Balázs, Mészáros Márton, Mohácsi Attila, Néder Anita, Nádor Attila, Osváth Zsófia, Pásztói Balázs, Pásztor Szabolcs, Petróczy Anna, Podlaviczki Blanka, Réti Zsombor, Sármezey Bence, Sasvári Gergő, Sóvári Beatrix, Stumphauer Tímea, Szabari Zalán, Szabó Ákos, Szanka István, Szarka Györgyi, Szőke Anita, Tóth Tamás, Varga Bence, Verebélyi Klára, Závoczi László, Zvekán Fanni. Köszönöm munkahelyem (MTA TTK, TTK) minden munkatársának és vezetőinek, hogy munkánkat segítették, támogatták, közülük különösen a következőknek: Buday László, Keserű György Miklós, Pokol György, Szépvölgyi János, Tompos András. Együttműködő hazai és külföldi partnereinknek, közülük is különösen a következőknek ezúton is köszönöm az eredményes közös munkát: Ábrahám Ágnes, Bánhegyi Péter, Bocz Katalin, Dmitrij Bondarev, Bősze Szilvia, Csiszár Emília, Gyulai Gergő, Hajós Szilárd, Hegedüs Imre, Horváti Kata, Illés Erzsébet, Inzelt György, Karger-Kocsis József, Kállay-Menyhárd Alfréd, Karsai Péter, Kerényi Péter, Benjamin Kerscher, Kéki Sándor, Kiss Éva, Kőhidai László, Kun Róbert, Lajkó Eszter, Láng Orsolya, Madarász János, Marosi György, Marossy Kálmán, Medzihradsky-Schweiger Hedvig, Mihály Judith, Mező Gábor, Molnár Andor, Molnár Péter, Jaroslav Mosnacek, Katarina Mosnácková, Németh Péter, Rolf Mülhaupt, Nagy Endre, Nagy Gábor, Nagy Nóra, Neurórh Katalin, Pethő Lilla, Pomlányi Péter, Pomozi István, Ronkay Ferenc, Semperger Orsolya, Szabó Ilona, Szabó Márk, Száz Dénes, Szebényi Gábor, Tamás-Bényei Péter, Ralf Thomann, Yi Thomann, Tombác Etelka, Tóth Ildikó, Tobias Tröschler, Vargha Viktória, Varga Zoltán, Wacha András, Zsuga Miklós. Köszönöm a kutatásaink anyagi támogatását a következő intézményeknek és programoknak: Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH) (K81592, K112094, NN116252, NN129366), BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017 program, Európai Unió Regionális Program (EU-HUSK), European Research Area Chemistry (ERA-Chemistry) program, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), HunProtEx program, MedInProt program.

Irodalomjegyzék

1. Staudinger, H. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1920**, *53*, 1073-1085. <https://doi.org/10.1002/cber.19200530627>
2. Mülhaupt, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1054-1063. <https://doi.org/10.1002/anie.200330070>
3. Carothers, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2548-2559. <https://doi.org/10.1021/ja01383a041>
4. Iván, B. *Magyar Tudomány* **2010**, *171*, 280-287
5. *Stone Age, Iron Age, Polymer Age*, in "Opportunities in Chemistry", szerk.: Pimentel, G., National Academy of Sciences of the USA, Washington, D. C., **1985**, pp. 47-60. ISBN 978-0-309-03633-7
6. Iván, B. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2016**, *122*, 5-12.
7. Osváth, Zs.; Iván, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2017**, *218*, 1600470. <https://doi.org/10.1002/marc.201600724>
8. Osváth, Zs.; Tóth, T.; Iván, B. *Polymer* **2017**, *108*, 395-399. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.12.002>
9. Osváth, Zs.; Tóth, T.; Iván, B. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, *38*, 1600724. <https://doi.org/10.1002/marc.201600724>
10. Kasza, Gy.; Fecske, D.; Gyulai, G.; Horváti, K.; Szabó, M.; Szarka, Gy.; Kiss, É.; Domján, A.; Bősze, Sz.; Iván, B. *közlés alatt*
11. Lim, S.-H.; Cha, E.-J.; Huh, J.; Ahn, C.-H. *Macromol. Chem. Phys.*, **2009**, *210*, 1734-1738. <https://doi.org/10.1002/macp.200900217>
12. Kasza, Gy.; Gyulai, G.; Ábrahám, Á.; Szarka, Gy.; Iván, B.; Kiss, É. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 4348-4352. <https://doi.org/10.1039/C6RA27843D>
13. Nagy, N. Zs.; Varga, Z.; Mihály, J.; Kasza, Gy.; Iván, B.; Kiss, É. *eXPRESS Polym. Lett.* **2020**, *14*, 90-10. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2020.8>
14. Kasza, Gy.; Kali, G.; Domján, A.; Pethő, L.; Szarka, Gy.; Iván, B. *Macromolecules*, **2017**, *50*, 3078-3088. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b00413>
15. Pethő, L.; Kasza, Gy.; Lajkó, E.; Lang, O.; Kőhidai, L.; Iván, B.; Mező, G. *Soft Matter* **2020**, *16*, 5759-5769. <https://doi.org/10.1039/D0SM00428F>
16. *Amphiphilic Polymer Co-networks: Synthesis, Properties, Modelling and Applications*, Ed., Patrickios, C. S., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2020** ISBN 978-1-78801-370-3
17. Fodor, Cs.; Stumphauer, T.; Iván, B. "Poly(N-vinylimidazole)-Based Nanostructured Amphiphilic Conetworks", in "Amphiphilic Polymer Co-networks: Synthesis, Properties, Modelling and Applications", Ed., Patrickios, C. S., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2020**, pp. 15-46. <https://doi.org/10.1039/9781788015769-00015>
18. Fodor, Cs.; Kali, G.; Iván, B. *Macromolecules* **2011**, *44*, 4496-4502. <https://doi.org/10.1021/ma200700m>
19. Fodor, Cs.; Kali, G.; Thomann, R.; Thomann, Y.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 6827-6834. <https://doi.org/10.1039/C6RA25356C>
20. Stumphauer, T.; Kasza, G.; Domján, A.; Wacha, A.; Varga, Z.; Thomann, Y.; Thomann, R.; Pásztói, B.; Tröschler, T. M.; Kerscher, B.; Mülhaupt, R.; Iván, B. *Polymers* **2020**, *12*, 2292. <https://doi.org/10.3390/polym12102292>
21. Iván, B.; Haraszti, M.; Erdődi, G.; Scherble, J.; Thomann, R.; Mülhaupt, R. *Macromol. Symp.* **2005**, *227*, 265-273. <https://doi.org/10.1002/masy.200550926>
22. Fodor, Cs.; Domján, A.; Iván, B. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3714-3724. <https://doi.org/10.1039/c3py00299c>

23. Pásztor, Sz.; Becsei, B.; Szarka, Gy.; Thomann, Y.; Thomann, R.; Mühlhaupt, R.; Iván, B. *Materials* **2020**, *13*, 4822.
<https://doi.org/10.3390/ma13214822>
24. O'Driscoll, K.; Saneyei, R. A. *Macromolecules* **1991**, *24*, 4779-4780.
<https://doi.org/10.1021/ma00015a038>
25. Haraszti, M.; Tóth, E.; Iván, B. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 4952-4958.
<https://doi.org/10.1021/cm061119v>
26. Kali, G.; Iván, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 605-613.
<https://doi.org/10.1002/macp.201400478>
27. Pásztor, Sz.; Iván, B.; Kali, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1818-1821.
<https://doi.org/10.1002/pola.28569>
28. Horkay, F.; Tasaki, I.; Basser, P. J. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 195-199.
<https://doi.org/10.1021/bm0056153>
29. Kali, G.; Iván, B. *Eur. Polym. J.* **2016**, *84*, 668-674.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.10.006>
30. Illés, E.; Tombác, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Szabó, Á.; Iván, B. *J. Magn. Magn. Mater.* **2015**, *380*, 132-139.
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.10.146>
31. Illés, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Farkas, K.; Földesi, I.; Szabó, Á.; Iván, B.; Tombác, E. *Nanomaterials* **2018**, *8*, 776.
<https://doi.org/10.3390/nano8100776>
32. Illés, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Szabó, Á.; Iván, B.; Turcu, R.; Vékás, L.; Zupkó, I.; Jaics, E.; Tombác, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2018**, *451*, 710-720.
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.11.122>

Polymer conetworks and copolymers: from chameleon gels to intelligent drug carriers and nanocatalysts

This study summarizes our research achievements obtained in the course of recent years. The gel-free copolymerization of N-isopropylacrylamide (NIPAAm) and 3-trimethoxysilylpropyl methacrylate (TMSPMA) was successfully accomplished, which resulted in thermoresponsive (intelligent) copolymers capable of sol-gel reaction for obtaining various novel polymer structures. The investigation of the thermoresponsive behavior of the NIPAAm-TMSPMA copolymers resulted in the observation of a phenomenon not known previously, according to which the sol-gel reaction takes place without the addition of any catalyst above the critical solution temperature of the copolymers resulting in insoluble crosslinked copolymers.

Hyperbranched polyglycerol (HbPG) with one amine functionality was successfully synthesized by the anionic ring-opening multibranching polymerization of glycidol with the phthalimide/potassium-phthalimide initiating system followed by treatment with hydrazine monohydrate. Our investigations showed that the monoamine functional HbPG is an excellent conjugating agent for peptide bioconjugates with receptor targeting moieties connected to antitumor agents. The synthesis of HbPG-poly(tetrahydrofuran)-HbPG (HbPG-PTHF-HbPG) ABA block copolymers with amine-telechelic PTHF macroinitiators resulted in nanomicelles in aqueous media, which proved to be outstanding solubilizing materials for water insoluble compounds and drugs, such as curcumin. It has been found by us that AB-type amphiphilic block copolymers of HbPG are excellent stabilizing agents for nanoparticles of water-insoluble nanoparticles of biocompatible polymers, such as poly(ϵ -caprolactone) and poly(lactide/glycolic acid).

Our research group has achieved several fundamentally new research results in the course of the investigations of polymer conetworks composed of covalently bonded, otherwise immiscible polymer chains. It has been found that the so-called "scissor effect" related to the glass transition temperature of the crosslinked chains in conetworks, reported for one conetwork type previously, is valid in another conetwork series as well. This indicates that this phenomenon is most likely a general property of polymer conetworks. With systematic atomic force microscopy (AFM) investigations on poly(N-vinylimidazole)-*l*-poly(tetrahydrofuran) (PVIm-*l*-PTHF) conetworks, it has been revealed that the immiscible polymer components form nanophases with 5-15 nm domain sizes, and bicontinuous (cocontinuous) nanophasic morphology exists in broad composition ranges in these conetworks.

To the best of our knowledge, poly(ionic liquid) (PIL) conetworks were obtained by us first time by the alkylation of the imidazole moieties in the PVIm-*l*-PTHF conetworks. The results of AFM and small angle X-ray (SAXS) measurements revealed that the PIL conetworks keep the bicontinuous nanophasic morphologies even after the alkylation process. It was found that the new PIL conetworks behave as superabsorbents for aprotic polar solvents, such as DMSO, DMF and NMP. Surprisingly, a so far unknown Gaussian type relationship was observed between the relative equilibrium swelling ratios of the PIL conetworks as a function of solvent polarity.

With the use of trimethylsilyloxy and 1-ethoxyethyl protecting groups, a series of pH-responsive poly(methacrylic acid)-*l*-polyisobutylene (PMAA-*l*-PIB) and poly(acrylic acid)-*l*-polyisobutylene polyelectrolyte conetworks were successfully synthesized. On the basis of the pH-responsive behavior of the PMAA-*l*-PIB conetworks, a pH-valve prototype was successfully assembled and tested. It was found by us that in contrast to homopolymer polyelectrolyte hydrogels, the PMAA-*l*-PIB conetworks do not undergo gel collapse even at relatively high calcium ion concentrations, which provides broad medical application possibilities for these conetworks and their hydrogels. The nanophasic bicontinuous morphology of amphiphilic conetworks were utilized as nanoreactor for the synthesis of specialty nanohybrids by selectively swelling one of the nanophases with reactants and carrying out the reaction inside the swollen nanophase to form nanoparticles. This way, conetwork-silver and conetwork-gold nanohybrids were successfully prepared. It was found that the conetwork-silver nanohybrids are highly efficient, easily recyclable catalysts for the reduction of the environmentally dangerous 4-nitrophenol. As to inorganic nanoparticles, in collaboration with colleagues at the University of Szeged, it was proved that superparamagnetic iron oxide nanoparticles are efficiently stabilized by poly(poly(ethylene glycol) methacrylate-*co*-acrylic acid) random copolymers prepared by quasiliving atom transfer radical polymerization (ATRP). This provides a unique opportunity to apply such effectively stabilized iron oxide nanoparticle dispersions as MRI contrasting agents.

In sum, it can be concluded that the new macromolecular materials developed and the new scientific results obtained in the course of the research activities in our group can be broadly utilized in fields like medical applications, energetics and environmental protection.

Fémorganikus térháló – nanostrukturált szén kompozitok[†]

DOMÁN Andrea*, LÁSZLÓ Krisztina

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

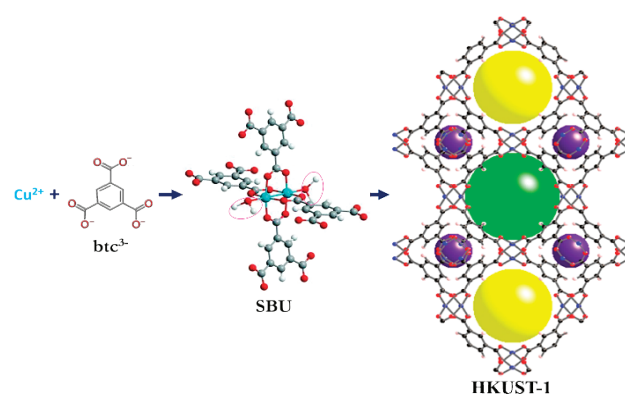
A légköri széndioxid és károsanyag terhelés csökkentésének egyik lehetséges módja az alternatív üzemanyagokra való áttérés. A metán meghajtású gépjárművek használata 20%-al kevesebb CO₂, 70%-al kevesebb CO, 87%-al kevesebb szerves gáz („nem-metán”) és 87%-al kevesebb nitrogén oxid és kibocsájtással járna a benzinnel meghajtott gépjárművekhez képest. Azonban a jelenlegi nagynyomású, illetve kriogén gáztárolási módszerek technikai és biztonsági okok miatt nem ideálisak. A problémára megoldást jelenthet az adszorpciós elvű gáztárolás, mely gazdaságos megvalósításához megfelelő gázmegkötő képességű nanopórusos adszorbensre van szükség.¹ Az USA Energiaügyi Hivatala (Department of Energy, DoE) meghatározta azokat az adszorpciós kapacitás célszámokat, amelyek elérésével az eljárás már gazdaságosan alkalmazható.^{2,3}

A fémorganikus térhálók (metal organic frameworks) vagy röviden MOF-ok kimagasló gázmegkötő képességük lévén a legígéretesebb gáztároló nanopórusos anyagok. Hibrid kristályos szerkezetükben a többértékű fémionokat vagy klasztereket koordinációs kötésekkel kapcsolódó szerves ligandumok tartják össze. Ezáltal rendezett pórus szerkezetű, háromdimenziós nyitott térhálót hoznak létre.

A rézbenzol-1,3,5-trikarboxilát (Cu₃btc₂), röviden HKUST-1 (Hong-Kong University of Science and Technology⁴) a fémorganikus térhálók ikonikus képviselője. Metán adszorpciós kapacitása 25 °C-on és 65 baron eléri a volumetrikus DoE célt (263 cm³ CH₄/cm³ adszorbens).⁵ Metántárolásra való alkalmazhatóságát azonban hátráltatja három fontos tényező. Ezek egyike a MOF-ok nagy részére jellemző vízre ill. nedvességre való érzékenység. Por formája technikailag nem előnyös a személygépjárművek üzemanyag tankjának töltetéként. Kötőanyag nélküli pelletizálása megoldás lehet, de a nyomás hatására fellépő amorfizáció csökkentheti a porozitást és így adszorpciós kapacitást is. A harmadik probléma a MOFok mérsékelt hővezetőképessége, ami kedvezőtlenül befolyásolja mind az adszorpciós, mind pedig a deszorpciós ciklus hatékonyságát.⁶

A HKUST-1 háromdimenziós nyitott vázszerkezetében a réz(II) ionok benzol-1,3,5-trikarboxilát (btc³⁻) ligandumokkal kapcsolódnak össze. Szerkezeti alapegységében (second-

dary building unit; SBU) két rézion alakít ki koordinációs kötésekkel négy btc³⁻ ligandum egy-egy karboxil csoportjával, így minden réz(II) ion egy szabad koordinációs hellyel is rendelkezik. A HKUST-1 pórusshálózatában három jellemző méretű pórus (0.5, 1.1 és 1.35 nm) található (1. ábra).^{7,8}



1. ábra: A HKUST-1 szerkezeti felépítése. Jelölések: C: szürke, O: piros, Cu: kék, H: fehér; a nyílt fém oldalakhoz kötődő víz molekulák a szerkezeti alapegységben (SBU) a rózsaszín ellipszisekben láthatók; a pórusméretet jellemző van der Waals üregek: lila (0.5 nm); sárga (1.1 nm); zöld (1.35 nm).^{7,8} alapján

A HKUST-1 előállításának egyik elterjedt módja az általam is alkalmazott szolvotermális szintézis. Az így előállított, illetve a légszáraz MOF pórusszerkezetét részben oldószer-molekulák töltik ki. A teljes pórusshálózat és a réz(II) ionok „szabad” koordinációs helyeinek felszabadításához a szerkezet aktiválásra vagyis hőkezelésre (100-180 °C) van szükség.⁹

A doktori munka egyik célja volt, hogy tisztázzam a HKUST-1 vízérzékenységének természetét. A TG/DTG mérésben rejlő lehetőségek kibővítése fejlődőgáz analízissel (FTIR és MS technikákkal) mélyebb betekintést tett lehetővé a MOF mikrokristályok molekuláris szerkezetébe.

A légszáraz (nem aktivált) HKUST-1 öregedését tapasztalva szisztematikus kísérleteket végeztem annak feltárására, hogy a víz milyen szerepet játszik a MOF szerkezetének degradációjában. A morfológiai változásokat különféle képalkotó módszerek, por XRD, TG/DTG és alacsony hőmérsékletű nitrogén adszorpciós technikákkal követtem nyomon.

[†] Domán Andrea azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült.

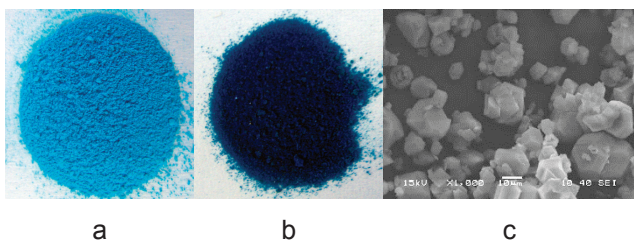
* Domán Andrea. Tel.: 061 463 2964; e-mail: doman.andrea@mail.bme.hu

Kompozit rendszerek előállítása vonzó megoldást nyújt a HKUST-1 gyenge pontjainak kiküszöbölésére, ráadásul a gáz adszorpciós tulajdonságait is javíthatja. A nanostrukturált szenek, pl. a szén aerogélek (carbon aerogel, CA) és a grafén-oxid (GO), ígéretes társító anyagok, kiváló kémiai, termikus és mechanikai stabilitásuk miatt.¹⁰ A kompozitképzést ezzel a két társító anyaggal vizsgáltam. A szén aerogélek háromdimenziós, hierarchikus pórusrendszerű, mikro- mezo- és makropórusokat egyaránt tartalmazó anyagok.¹¹ A grafén-oxid a szén kétdimenziós allotróp módosulatának, a grafénnek egy származéka. Általában a grafit oxidatív exfoliációjával állítják elő. Az egy vagy néhány atomi réteg vastagságú szén lemezek felületét oxigén tartalmú változatos funkció csoportok tarkítják, elősegítve vizes közegű alkalmazhatóságukat.¹² Vizsgáltam a GO és CA potenciális védőhatását a társított rendszerek vízáteresztőképessége és/vagy a pelletizálás során szükséges nyomástűrési szempontjából. A szén alapú anyagok jó hővezető képessége szintén segíthet adszorpciós/deszorpciós ciklusok során fellépő hőeffektusok kezelésében az adszorpciós gáztárolás során, ez azonban már túlmutat a dolgozaton.

2. Eredmények és értékelésük

2.1. A HKUST-1 jellemzése

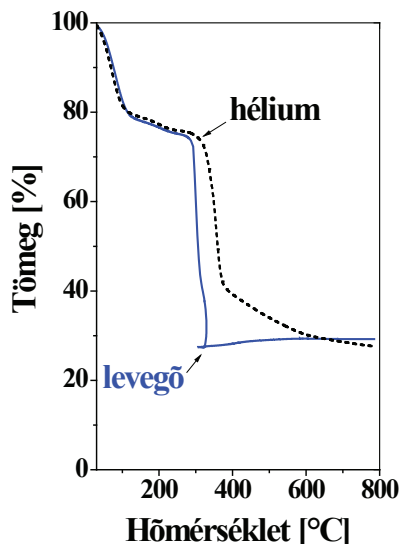
A HKUST-1-et reprodukálható módon szolvotermális körülmények között állítottam elő 84%-os hozammal. Légszárz formában (2.a ábra) egy HKUST-1 egység (Cu_3btc_2) körülbelül 9,4 mol vizet tartalmaz. Ennek egy része közvetlenül a rézionok szabad koordinációs helyeihez kapcsolódik (3 mol víz/ Cu_3btc_2 egység), a maradék pedig részlegesen kitölti a HKUST-1 pórusrendszerét. A HKUST-1 teljes pórusrendszere felszabadítható 100-180 °C hőmérsékleten, esetlegesen vákuum-kezeléssel kiegészítve. A megjelenő sötétkék szín (2.b ábra) jelzi a rézionok koordinációs szférájának megváltozását, vagyis a szabad fém-helyek kialakulását a mikrokristályos (2.c ábra) szerkezetben.¹³



2. ábra. Az (a) légszárz és (b) aktivált HKUST-1 makroszkópikus megjelenése, és (c) a jellegzetes poliédres MOF kristályok SEM képe¹³

A termogravimetriával kapcsolt fejlődőgáz analízis alapján megállapítottam, hogy 150 °C-ig kizárólag víz távozik a légszárz szerkezetből, annak ellenére, hogy a HKUST-1 kristályokat etanol – víz elegyben állítottam elő és mosásuk etanollal történt. Megállapítottam, hogy a légszárz HKUST-1 termikus bomlása során a 150 °C és 250 °C között megfigyelhető körülbelül 3%-os tömegvesztéshez exoterm hőeffektus tartozik. Az említett hőmérsékleti tartományban, inert körülmények között a gázfázisban csak

etanolt azonosítottam. Mivel az etanolfelbomlás viszonylag magas hőmérsékleten ment végbe, feltételezhető, hogy az etanol a monoetil-észterek termikus bomlásából származik. Ezek az etanol és a benzol-1,3,5-trikarboxilát kristályok felületén vagy szélein elhelyezkedő karboxilcsoportjai között alakulhatnak ki. Így a szolvotermális szintézis során az etanol molekulák korlátozzák a HKUST-1 mikrokristályok további növekedését.¹³



3. ábra. A HKUST-1 termikus elemzése. TG görbe levegőben (kék folytonos vonal) illetve héliumban (fekete szaggatott vonal) (fűtési sebesség: 10 °C/perc; (gázáram: 130 cm³/perc)¹³

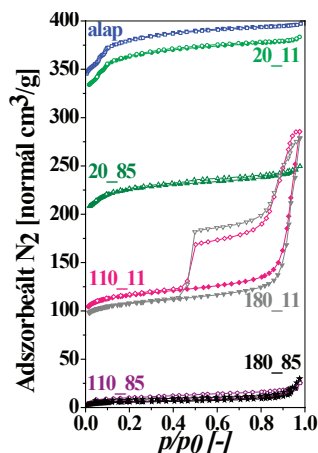
A szerves ligandum bomlása 300 °C körül történik, az irodalmi adatokkal megegyező módon. Levegőben a bomlás-termékek teljes égése következik be, míg héliumban 380 °C fölött monoton tömegcsökkenést figyeltem meg 800 °C-ig (3. ábra). A 325 °C és 800 °C hőmérsékleten visszamaradt anyag XRD fáziselemzése alapján megállapítottam, hogy a tömegnövekedés a Cu_2O oxidációját jelzi:



2.2. A HKUST-1 tárolási körülményeinek (relatív páratartalom) hatása

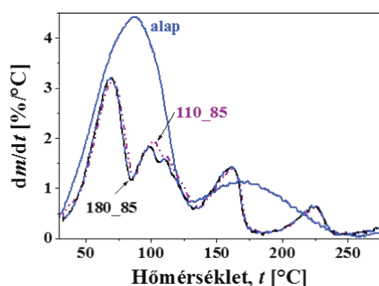
Köztudott, hogy a vízgőz roncsolja a HKUST-1 szerkezetét, azonban ennek mechanizmusa nem teljesen ismert. A zárt mintatartóban tárolt légszárz HKUST-1 minta fajlagos felülete folyamatosan csökkent, de az észter csoportok hidrolízisére utaló jeleket a TG/DTG mérések alapján nem tapasztaltam. Rendszeres időközönként végzett nitrogén adszorpciós mérések alapján megállapítottam, hogy a zárt mintatartóban tárolt légszárz minta fajlagos felülete az évek során folyamatosan csökken. A pórusszerkezetben visszamaradt vízmolekulák jelenléte hosszú távon a szerkezet degradációjához vezet. A fajlagos felület időben való csökkenése alapján a szerkezet öndegradációjának becsült felezési ideje 33 hónap.^{14,15}

A páratér hatásának szisztematikus vizsgálata érdekében i) légszár (20 °C) és ii) 110 vagy 180 °C-on aktivált HKUST-1 mintákat 20 °C-on 21 napra állandó páratartalmú térbe helyeztem (relatív páratartalom: RH 11% és RH 85%). A páras közegben kezelt minták jelölése: száradási/aktiválási hőmérséklet_relatív páratartalom. Így a 20_11 minta azt jelöli melyet légszár állapotban 11% relatív páratartalmú térnek tettem ki. A szerkezeti változások nyomon követésére képzelt, por röntgen diffrakciós, alacsony hőmérsékletű (-196 °C) nitrogén adszorpciós vizsgálatot (4. ábra) és termikus analízist alkalmaztam. A gázadszorpciós kapacitás vizsgálatához a vízmolekulák eltávolítását nem lehet megkerülni.^{14,15}



4. ábra: A kiindulási HKUST-1 (alap) és a különböző előéletű, páratérnek kitett HKUST-1 mintákhoz tartozó alacsony hőmérsékletű (196 °C) N₂ adszorpciós/deszorpciós izotermák^{14,15}

Miután az összes vízmolekula eltávolításra kerül a szerkezetből (aktiválás), a nedves gáznak/levegőnek való kitettség a kristályos szerkezet fokozott bomlását/átalakulását eredményezi, és így rontja az adszorpciós tulajdonságokat. Ez, a relatív páratartalom nagyságának függvényében, a mikropórus szerkezet részleges (4. ábra: 110_11 és 180_11 jelű görbék) vagy teljes (4. ábra: 110_85 és 180_85 jelű görbék) összeomlásához vezet. Előbbi esetben a degradációt mezopórusok kialakulása kíséri, melyek eloszlásának maximuma 25 nm-nél van.



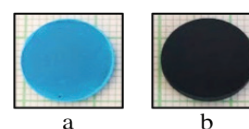
5. ábra. A kiindulási HKUST-1 (alap) és a különböző előéletű HKUST-1 mintákhoz tartozó DTG görbék.^{14,15}

A 21 napig tartó RH 85%-nek való kitettség után az aktivált mintában öt különféle kötési erősségű vízmolekula különböztethető meg (5. ábra: 110_85 és 180_85 jelű görbék) és a HKUST-1 szerkezete több kristályos vegyület keverékévé alakul, melyek azonosítására a szakirodalomban eddig még

nem került sor. XRD fáziselemzéssel sikerült azonosítanom az egyik bomlási mellékterméket, a hidrogén triaqua benzol-1,3,5-trikarboxilát réz(II)-t (PDF_000641336)].^{14,15} A légszár mintákban visszamaradt vízmolekulák tehát jelentős mértékben stabilizálják a HKUST-1 kizárólagosan mikropórusos szerkezetét (4. ábra: 20_11 és 20_85 jelű görbék).

2.3. A HKUST-1 kristályok pelletizálása

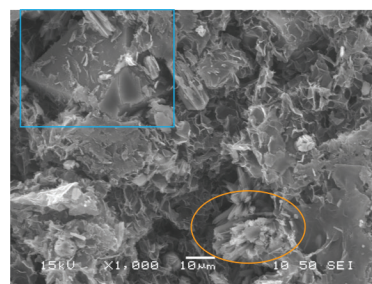
Sikeresen állítottam elő HKUST-1 pelleteket OL57 hidraulikus présel, 25-200 bar nyomáson (6. ábra). A kötő- és társító anyag mentes kompakt, technológiailag jól kezelhető pelleték kialakításának nagy ára van, mivel a porozitás drasztikusan csökken már a legalacsonyabb alkalmazott nyomáson is.¹⁶



6. ábra. 25 bar nyomáson készült pelleték: a) a HKUST-1 és b) a HKUST-1@GO

2.4. Társított rendszerek nanostrukturált szenekkel

A HKUST-1 kristályok képződése az amorf mezopórusos szén aerogél (CA) és a gyakorlatilag kétdimenziós grafén-oxid (GO) jelenlétében egyaránt sikeres volt szolvotermális körülmények között. A réz és a benzol-1,3,5-trikarboxilát önszerveződő reakcióját és így a HKUST-1 tisztaságát befolyásolta a jelenlévő társító anyag. A legnagyobb GO koncentráció mellett (2,5 g/dm³) a HKUST-1-től eltérő szerkezetű és porozitású, nem azonosított melléktermék(ek) is keletkeznek. A nanostrukturált szén társítók eltérő jellege különböző tulajdonságú HKUST-1@CA és HKUST-1@GO rendszereket eredményezett. Az összetett rendszerben a HKUST-1 mikropórusai és a CA szélesebb pórusai mikro, mezo- és makropórusokat egyaránt tartalmazó rendszert alkotnak. A HKUST 1@CA látszólagos felülete kisebb, mint az additivitás alapján várható felület, mivel a HKUST-1 részben elfoglalja a szén aerogel mezopórusait. Ezzel szemben a HKUST-1@GO esetén a társítás során a HKUST-1 kiváló adszorpciós tulajdonságai megőrződnek.^{15,16} A kialakuló kompozit felületét 12 g/dm³ prekursor oldatbeli GO koncentráció gyakorlatilag nem befolyásolta.



7. ábra. Grafén-oxid lemezek közé ágyazódott poliéderez HKUST-1 kristály (kék négyzet) és a megjelenő új tűskés morfológiájú szerkezet (narancssárga kör)¹⁵

A vízgőz és a külső nyomás hatását kiválasztott HKUST-1 – nanostrukturált szén rendszereken vizsgáltam, hasonló körülmények között, mint a HKUST-1 esetében. HKUST-1@CA-ból 100 és 200 baron sikerült pelleteket előállítani, habár a külső nyomás roncította a HKUST-1 szerkezetét és csökkentette az adszorpciós képességét. A hasonló összetételű (50 tömeg%) fizikai keverék nanoszerkezete nem pelletizálható 200 baron sem. Emellett HKUST-1 tartalma is érzékenyebb a külső nyomásra, mint a HKUST-1@CA mintáé, amelynek a porozitása a nyomás növelésnek megfelelően csökken. A GO ideiglenes védelmet biztosíthat a vízmolekulákkal szemben. A szolvotermális szintézis alatt az etanol a GO lemezekben található karboxil csoportokkal is észtert képez. Víz hatására ezek az észtercsoportok könnyebben reagálnak a vízzel, mint a réz és a karboxil csoport közti koordinációs kötések. A HKUST-1@GO pelletizálása már 25 bar-on is sikeres volt. A porozitás-csökkenés fele akkorának adódott, mint a HKUST-1 esetében, ráadásul a nyomástól függetlenül bizonyult. A nagy mechanikai stabilitással rendelkező rugalmas GO lemezek összenyomható távtartókként viselkedhetnek a HKUST-1 kristályok között, így megakadályozzák azok amorfizációját.^{15,16}

A metán, hidrogén és szén-dioxid atmoszférikus adszorpciójával is teszteltem a társított minták előéletének hatását (társító anyag mennyisége, pelletizáló nyomás).

3. Új tudományos eredmények

1. Sikeresen azonosítottam egy eddig elhanyagolt vagy félreértelmezett régiót a szolvotermális úton etanol – víz elegyben előállított réz benzol-1,3,5-trikarboxilát (Cu_3btc_2 vagy HKUST-1) fémorganikus térháló TG/DTG görbéjén. A termogravimetriával kapcsolt in situ fejlődőgáz analízis eredményei alapján megállapítottam, hogy a 150 és 250 °C között tapasztalt tömegvesztés monoetilészter csoportok termikus bomlásából származik. Ezek a HKUST-1 kristályok felületén vagy szélein képződnek a benzol-1,3,5-trikarbonsav karboxil csoportjai és az etanol reakciójában.¹³

2. A légszáraz HKUST-1 Cu_3btc_2 egységként kb. 9,4 mol vizet tartalmaz. Ez a víz egyrészt tömbi vízfázisként tölti ki a pórusokat, másrészt egységként 3 mol víz a rézionok szabad koordinációs helyeihez kötődik. A víz jelenléte a légszáraz MOF lassú lebomlását eredményezi, melynek becsült felezési ideje körülbelül 33 hónap. A HKUST-1 mintákat 20 °C-on 21 napig 11% és 85% relatív páratartalmú (RH) térnek kitéve bebizonyosodott, hogy a légszáraz állapotban visszatartott vízmolekulák bizonyos fokú védelmet nyújtanak a vázszerkezetnek még a 85% -os páratartalommal szemben is. A minták megtartják kizárólag mikropórusos jellegüket, de pórusterfogatuk az RH nagyságától függően csökken.¹⁴

3. A vákuumban 110 vagy 180 °C-on aktivált minták mindkét típusú vizet elveszítik. Aktivált minták esetében a 21 napos 11%-os relatív páratartalmú térben (20 °C) való tárolás után az újraadszorbeáló vízmolekulák a HKUST-1

szerkezetének részleges szétesését eredményezik. A mikropórusok térfogata csökken, és a korábban kizárólagos mikropórusok mellett mezopórusok alakulnak ki, melyek eloszlásának maximuma 25 nm-nél van.¹⁴

4. A 21 napig 85%-os relatív páratartalmú térben (20 °C) tárolt aktivált mintákon az újraadszorbeálódott vízmolekulák öt különböző erősséggel kötődnek. A vízmolekulák a HKUST-1 szerkezetének szétesését eredményezik. A porozitás gyakorlatilag teljes mértékben megszűnik és számos, eddig ismeretlen bomlástermék keletkezik. Sikeresen azonosítottam az egyik bomlási mellékterméket, a hidrogén triaqua benzol-1,3,5-trikarboxilát réz(II)-t [PDF_000641336: $\text{Cu}(\text{OOC})_2(\text{C}_6\text{H}_3\text{COOH}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$].^{14,15}

5. Bemutattam, hogy a szén aerogél (CA) a HKUST-1 prekursor oldatához hozzáadva társítható a HKUST-1-gyel (HKUST-1@CA). A termék látszólagos felülete kisebb, mint az additivitásból várt érték, mivel a HKUST-1 részben elfoglalja az aerogél pórusait. Az anyag kompakt pelleteket képez 100 és 200 bar nyomáson, azonban a magas nyomás roncítja a HKUST-1 szerkezetét és így csökkenti az adszorpciós képességet: porozitása a nyomás növelésével fokozatosan csökken. A hasonló összetételű fizikai keveréket nem lehet pelletizálni 200 baron sem. HKUST-1 tartalma érzékenyebb a külső nyomásra, mint a HKUST-1@CA esetében.¹⁶

6. Megállapítottam, hogy a grafén-oxid (GO) társítható a HKUST-1-el. A GO képes ideiglenes védelmet biztosítani a HKUST-1@GO rendszerekben. A szolvotermális szintézis alatt az etanol a GO lemezekben található karboxil csoportok észtert képez. Víz hatására ezek az észtercsoportok könnyebben reagálnak a vízzel, mint a réz és a karboxil csoport közti koordinációs kötések. A HKUST-1@GO pelletizálása már 25 bar-on megvalósítottam. A porozitás-vesztés kisebb, mint a „szabad” HKUST-1 esetében, és független a nyomás nagyságától. A HKUST-1 kristályok között elhelyezkedő nagy mechanikai stabilitású rugalmas GO lemezek összenyomható távtartókként viselkedhetnek, ezáltal megakadályozva a MOF amorfizációját.^{14,15}

4. Kísérleti módszerek

4.1. Minta előállítás

A HKUST-1-et szolvotermális szintézissel állítottam elő Wang és társai¹⁷ nyomán 80 °C-on, etanol – víz elegyben. A szén aerogélt rezorcin-formaldehid polimer gélből állítottam elő Pekala ill. Czakkal és társai nyomán.^{18,19} Az elporított széngélek eredetileg bázikus felületét salétromsavas oxidálással savassá alakítottam. Ez kedvez a HKUST-1 kristályok növekedésének.²⁰ A grafén-oxid szuszpenzió előállításához a javított Hummers módszert alkalmaztam.²¹ A GO szuszpenzió koncentrációja a tisztítási lépéseket és töményítést követően 1,1 tömeg%-os volt. CA tartalmú kétkomponensű rendszereket két módon állítottam elő. A HKUST-1@CA szintézise során az elporított CA-t a

HKUST-1 prekursor oldatához adtam a szolvotermális szintézis előtt. Összehasonlításképp előállítottam a HKUST-1 és a CA fizikai keverékét (HKUST-1+CA) is. A HKUST-1@GO mintát a HKUST-1@CA-hoz hasonló módon állítottam elő. A GO koncentrációját a prekursor oldatban 12.5 g/dm³ között szisztematikusan növeltem, így a kompozit GO tartalma 624 tömeg% között változott.

4.2. Módszerek

A morfológia és a pórusszerkezet jellemzésére pásztázó elektronmikroszkópiát (SEM), hagyományos és nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópiát (TEM, HRTEM), ill. alacsony hőmérsékletű N₂ adszorpciós módszert alkalmaztam. A kristályos komponensek azonosítására por röntgen diffrakciós (XRD) mérést használtam. A szimultán termogravimetria/differenciális termikus analízis (TG/DTA) önmagában, illetve tömegspektroszkópiával (TG/DTA-MS) és Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával (TG-FTIR) kapcsolva került felhasználásra a HKUST-1 és a kétkomponensű rendszerek termikus bomlásának feltérképezésére. Végül teszteltem a minták atmoszférikus metán, hidrogén és szén-dioxid adszorpcióját.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani elsősorban témavezetőmnek László Krisztinának és az összes társszerzőmnek; Nagy Baláznak, Srankó Dávidnak, Erik Geisslernek, Sáfrán Györgynek, Madarász Jánosnak, Laura P. Nichele-nek, Lionel Porcarnak, Czakkal Orsolyának, Klébert Szilviának és Ying Wang-nak illetve a Felületkémiai Csoportnak a doktori tanulmányaim alatt nyújtott segítségért és támogatásért. Külön köszönet Bosznai Györgynek a technikai segítségért, Pinke Baláznak és a Polimertechnikai Tanszéknek a SEM képek készítésre nyújtott lehetőségért továbbá Farkas Attilának és Igricz Tamásnak, akik a mintáim pelletizálását tették lehetővé.

Továbbá köszönöm a K128410, OTKA NN110209, VEKOP-2.3.2-16-2017-00013, CONCERT-EN-046 NASEMS (EU-JAPAN) projekteknek, az EMMI BME FIKP-NAT pályázatának, a H2020-MSCA-RISE-2016 keretben belül megvalósuló NanoMed projekt és az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának anyagi és szakmai támogatását.

Hivatkozások

- Kaneko, K. and Rodríguez-Reinoso, F. Eds.: *Nanoporous Materials for Gas Storage.*; Publisher: Springer **2019**. ISBN 978-981-13-3503-7
<https://doi.org/10.1007/978-981-13-3504-4>
- The Advanced Research Projects Agency – Energy of the U.S Department of Energy. Methane Opportunities for Vehicular Energy (MOVE).
<https://arpa-e-foa.energy.gov/Default.aspx?Search=move&SearchType=#FoaIddc1d731e-f2cf-4be9-b6ac-ab315582d000>
Utoljára felkeresve: 2020 október
- DoE Technical Targets for Onboard Hydrogen Storage for Light-Duty Vehicles.
<https://www.energy.gov/eere/fuelcells/doe-technical-targets-onboard-hydrogen-storage-light-duty-vehicles>
Utoljára felkeresve: 2020 október
- Chui, S.S.-Y.; Lo, S.M.-F.; Charmant, J.P.H.; Orpen, A.G.; Williams, I.D. *Science* **1999**, *283*, 1148-1150.
<https://doi.org/10.1126/science.283.5405.1148>
- Peng, Y.; Krungleviciute, V.; Eryazici, I.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Yildirim, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11887-11894.
<https://doi.org/10.1021/ja4045289>
- Liu, X.-W.; Sun, T.-J.; Hu, J.-L.; Wang, S.-D. *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 3584-3616.
<https://doi.org/10.1039/C5TA09924B>
- Worrall, S. D.; Bissett, M. A.; Hill, P. I.; Rooney, A. P.; Haigh, S. J.; Attfield, M. P.; Dryfe, R. A. W. *Electrochim. Acta* **2016**, *222*, 361-369.
<https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.10.187>
- Gotthardt, M. A.; Schoch, R.; Wolf, S.; Bauer, M.; Kleist, W. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 2052-2056.
<https://doi.org/10.1039/C4DT02491E>
- Chen, Y.; Mu, X.; Lester, E.; Wu, T. *Prog. Nat. Sci.* **2018**, *28*, 584-589.
<https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2018.08.002>
- Sule, R.; Mishra, A. K. *Environmental Science and Pollution Research* **2020**, *27*, 16004-16018.
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-08299-x>
- Arenillas, A. et al. Fierro, V.; Maldonado-Hodar, F.J.; Bailón-García, E.; Job, N. *Organic and Carbon Gels. From Laboratory Synthesis to Applications. Book Series: Advances in Sol-Gel Derived Materials and Technologies.* Springer, **2019**. ISBN 978-3-030-13896-7
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-13897-4>
- Dreyer, D. R.; Park, S.; Bielawski, C. W.; Ruoff, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 228-240.
<https://doi.org/10.1039/B917103G>
- Domán, A.; Madarász, J.; László, K. *Thermochim. Acta* **2017**, *647*, 62-69.
<https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.11.013>
- Domán, A.; Czakkal, O.; Porcar, L.; Madarász, J.; Geissler, E.; László, K. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, *480*, 138-147.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.02.177>
- Domán, A.; Klébert, Sz.; Madarász, J.; Sáfrán, Gy.; Wang, Y.; László, K. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 1182.
<https://doi.org/10.3390/nano10061182>
- Domán, A.; Nagy, B.; Nichele, L.P.; Srankó, D.; Madarász, J.; László, K. *Appl. Surf. Sci.* **2018**, *434*, 1300-1310.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.11.251>
- Wang, F.; Guo, H.; Chai, Y.; Li, Y.; Liu, C. *Microporous and Mesoporous Mater.* **2013**, *173*, 181-188.
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.02.023>
- Pekala, R. W. *Journal of Materials Science* **1989**, *24*, 3221-3227.
<https://doi.org/10.1007/BF01139044>
- Czakkal, O.; Marthi, K.; Geissler, László, K. *Microporous and Mesoporous Materials* **2005**, *86*, 124-133.
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2005.07.021>
- Domán, A.; Abrahám, D.; Nagy, B.; László, K. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2018**, *124(4)*, 153-156.
<https://doi.org/10.24100/MKF.2018.04.153>
- Marcano, D.C.; Kosynkin, D.V.; Berlin, J.M.; Sinitskii, A.; Sun, Z.; Slesarev, A.; Alemany, L.B.; Lu, W.; Tour, J.M. *ACS Nano* **2010**, *4*, 4806-4814.
<https://doi.org/10.1021/nn1006368>

Metal-organic framework – nanostructured carbon composites

In my PhD work, I have prepared and investigated the copper benzene-1,3,5-tricarboxylate (Cu_3btc_2) or shortly HKUST-1 metal organic framework (MOFs), which has a great potential in adsorptive gas storage. In spite of the excellent adsorption capacity its water sensitivity and amorphisation during pelletisation challenge this application. HKUST-1 – nanostructured carbon associated systems may overcome these problems.¹⁻¹¹

Air-dried HKUST-1 crystals were obtained from a solvothermal reaction.¹⁷ Water molecules partly occupy the pore structure of the HKUST-1. In order to utilize the whole pore network of the MOF in gas adsorption these water molecules must be removed (activation). Thus, before the gas adsorption tests HKUST-1 has to be outgassed at elevated temperature.⁹

The water sensitivity of the HKUST-1 was thoroughly studied. It was found that the structure of the air dried HKUST-1 slowly decomposed during long term storage in sealed container by the initially bound water molecules in the system. The half-life of the air dried sample was found 33 months from N_2 adsorption properties. Nevertheless, the activation made the framework more vulnerable. Depending on the level of the external relative humidity, the framework partly or completely disintegrated even after 21 days. So I concluded that the initially bound water molecules in the framework provide a certain level of protection.¹⁴

During the thermal decomposition of HKUST-1 I was able to identify an until now overlooked region. Based on thermogravimetry coupled with evolving gas analysis, it is proposed that monoethyl ester groups are formed in the solvothermal reaction between the ethanol (used as solvent) and some of the carboxylic groups of the benzene-1,3,5-tricarboxylate organic ligands on the HKUST-1 crystal surface. These ethanol molecules serve as barriers that prevent further growth of the HKUST-1 crystal in the precursor solution.¹³

Low density amorphous mesoporous carbon aerogel (CA)^{11,18-20} and practically two dimensional graphene oxide (GO)^{12,21} were selected as associating materials, due to their mechanical stability. They also were expected to improve the water stability in binary systems.¹⁰ HKUST-1 formation was equally successful in the presence of CA and GO, but associated systems with different morphology were formed. In the case of CA, HKUST-1 growth occurred partly in the pores of the carbonous material. Thus, the atmospheric gas adsorption capacity of the material became lower than the expected from the contributions of the components. On the other hand GO – in an optimal concentration – can be combined with HKUST-1 while maintaining the excellent gas adsorption properties. GO is able to protect the copper – carboxylate coordination bonds in HKUST-1@GO systems against water, at least temporarily. It also provided protection to the HKUST-1 structure during pelletization.^{15,16}

New scientific results

1. I was able to identify an until now neglected region in the TG/DTG curve of copper benzene-1,3,5-tricarboxylate (Cu_3btc_2 or HKUST-1) metal-organic framework prepared in water-ethanol binary solvent under solvothermal conditions. In situ evolving gas analysis and mass spectrometry revealed that the mass loss be-

tween 150 and 250 °C originates from the thermal decomposition of mono-ethyl esters which were formed during in the reaction between the ethanol and the carboxyl groups of the benzene-1,3,5-tricarboxylic acid organic ligand situated on the HKUST-1 crystal surface or in edge positions during crystal growth.¹³

2. The air dried HKUST-1 contains ca. 9.4 mol water/ Cu_3btc_2 unit. Part of this water fills the pores as “bulk” water and 3 mol/ Cu_3btc_2 unit is related to the free Cu sites. The presence of the water results in a slow decay of the MOF with an estimated half-life of about 33 months. Exposition of these samples to 11 and 85% relative humidity (RH) for 21 days at 20 °C revealed that these water molecules provide a certain level of protection to the framework even against RH 85%. The samples keep their exclusively microporous character, but their pore volume is reduced according to RH conditions.¹⁴

3. The samples activated in vacuum either in 110 or 180 °C lost both types of water. After exposing these activated samples to RH 11% for 21 days at 20 °C the re-adsorbing water molecules result in the partial disintegration of the isorecticular structure of the HKUST-1. The formerly exclusive microporosity is suppressed and mesopores with a size distribution maximum of 25 nm develop.¹⁴

4. After exposing the activated samples to RH 85% for 21 days at 20 °C the re-adsorbed water molecules have five different binding strengths. The water molecules result in the complete disintegration of the isorecticular structure of the HKUST-1. The porosity is practically completely lost and several up to now unknown disintegration products are formed. I succeeded to identify one of the minor products as hydrogen triaqua benzene-1,3,5-tricarboxylate copper(II) [PDF_00064-1336: $\text{Cu}(\text{OOC})_2(\text{C}_6\text{H}_3\text{COOH}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$]. This product implies that the re-adsorbing water molecules attack the copper – carboxylate coordinative bonds.^{14,15}

5. I found that carbon aerogel (CA) is able to form an associated system (HKUST-1@CA) when added to the precursor solution of HKUST-1 prior to its solvothermal synthesis. The apparent surface area of the product is less than the area expected from additivity as HKUST-1 partially occupies the pores of the aerogel. The material forms compact pellets at 100 and 200 bar, however, the high pressure corrupts the HKUST-1 structure and suppresses the adsorption capacity. Nanoscale structure of a physical mixture with similar composition cannot be pelletized up to 200 bar and its HKUST-1 content is more sensitive to external pressure than in the cosynthesized HKUST-1@CA the porosity of which gradually decreases with pressure.¹⁶

6. I found that graphene oxide (GO) is able to form an associated material with HKUST-1. GO – in an optimal concentration – is able to protect the copper – carboxylate coordination bonds in HKUST-1@GO systems against water, at least temporarily, by sacrificing the ester groups formed during the solvothermal synthesis between ethanol and the carboxyl groups on the GO sheets. HKUST-1@GO forms pellets already at 25 bar. The porosity loss was less than that of the “free” HKUST-1 and not influenced by the pressure. The flexible GO sheets with high mechanical stability may act as compressible spacers between the HKUST-1 crystals thus preventing their amorphization.^{14,15}

Új vizsgálati módszerek gyógyszer-makromolekula kölcsönhatások fizikai-kémiai jellemzésére⁺

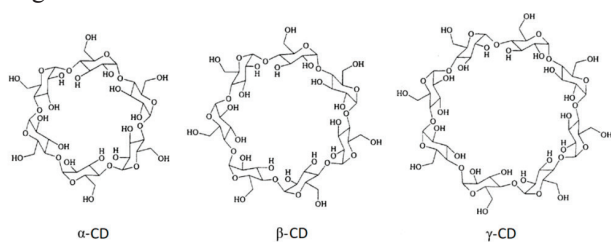
DARGÓ Gergő^a, BALOGH György Tibor^{a,b*}

^a BME VBK, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest, Magyarország

^b SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Eötvös utca 6., 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

A természetes szerves makromolekulák egy szerkezetileg igen gazdag köre az élő szervezetet felépítő építőelemeknek. A biológiai eredetű makromolekulákat négy fő csoportba sorolhatjuk: szénhidrátok (oligo- és poliszacharidok, keményítő, cellulóz), fehérjék (receptor fehérjék, albumin, keratin, egyes hormonok, enzimek, antitestek), nukleinsavak, valamint lipidek (trigliceridek, foszfolipidek és szfingolipidek).¹ Ezen makromolekulák és az emberi szervezetbe kerülő gyógyszer-molekulák számos módon léphetnek kölcsönhatásba: (i) a legtöbb gyógyszer receptor fehérjékhez kötődve fejt ki farmakodinámiai hatását,² (ii) a terápiás hatás helyére való eljutás során kölcsönhatásba léphetnek a biológiai membránokban található foszfolipidekkel és transzport-fehérjékkel,³ illetve a vérben található fehérjék szállíthatják a gyógyszer-molekulákat,⁴ (iii) a gyógyszerkészítményekben különféle makro-molekulákat (ciklodextrinek, albuminok, felületaktív anyagok) alkalmazhatunk segédanyagként, vagy liposzómás készítmények is alkalmazhatók a hatóanyagok (API – active pharmaceutical ingredient) alacsony oldhatóságának kezelésére, stabilitásának növelésére és biohasznosulásának javítására.⁵ A gyógyszerek és a makromolekulák közötti kölcsönhatások jelentősen befolyásolják a gyógyszerek farmakokinetikai (PK) és farmakodinámiai (PD) viselkedését, így ezen kölcsönhatások vizsgálata kulcsfontosságú a gyógyszeripar számára. Emiatt a gyógyszeriparban az egyik folyamatosan fejlődő terület az olyan új módszerek kidolgozása, amelyek segítséget nyújthatnak a hatóanyag – makromolekula kölcsönhatások pontosabb feltérképezésében. Kutatómunkánk ezen kölcsönhatások tanulmányozására fókuszált, mely során az API-k ciklodextrinnel (CD), humán szérum albuminnal (HSA), valamint foszfolipidekkel való kölcsönhatásainak vizsgálatát tűztük ki célul.



1. ábra. Az α-, β- and γ-ciklodextrinek kovalens szerkezete⁶

2. A kutatási témában elért eredmények

2.1. Új módszer kidolgozása az API – HPBCD komplexek komplex stabilitási állandóinak meghatározására pH-metriás titrálással.

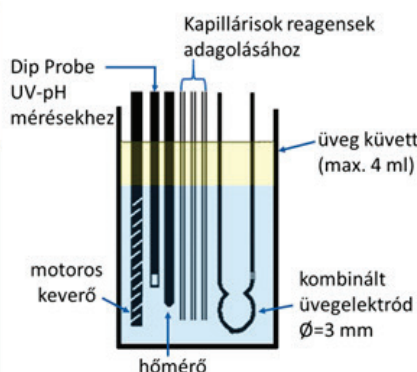
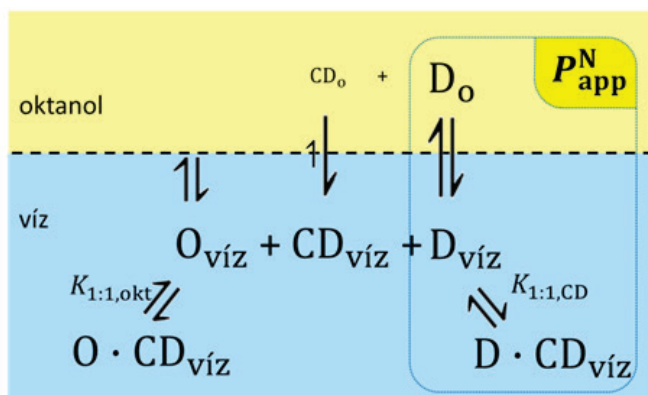
A CD-ek csonkakúp alakú ciklikus oligoszacharidok, melyek α-D-glükopiranoz egységek (α-1→4) összekapcsolódásával jönnek létre. Keményítőtől történő enzimatisz előállításuk során termékként túlnyomórészt a három természetes CD-t, α-, β- és γ-ciklodextrint kapjuk, amelyek 6, 7 és 8 glükózegységből állnak (1. ábra).⁶ A CD-ek belső ürege lipofil mikrokozonyezetet biztosít, mely által gyógyszer-molekulák apoláris részeivel zárványkomplexezt képezhetnek. Az egyes CD-ek különböző üregméretei miatt az eltérő méretű vendégmolekulák különféle átmérőjű CD-ekkel lesznek képesek gazda-vendég komplexek kialakítására. A CD-ek külső hidofil jellegű felülete biztosítja a CD-ek és komplexeik vizes közegben való jó oldhatóságát, mely a hidroxilcsoportok különféle szubsztituensekkel történő módosításával akár még 100-szorosra is növelhető.⁷ Az oldhatóságnövelő hatás mellett a CD-komplexezt kialakítása számos további előnnyel járhat: csökkentheti az egyes API-k által okozott nyálkahártya irritációt, megvédheti a hatóanyagot az oxidációtól, elfedheti az összetevők kellemetlen szagát, vagy az API-k (pl. cetirizin, ibuprofen) keserű ízét.⁸ A komplexképzés oldhatóságát növelő hatását gyakran kihasználják gyógyászati készítményekben a nagyobb biohasznosulás elérése érdekében. Az alkalmazott CD-ek típusa és mennyisége, valamint a kialakult komplex stabilitása jelentős hatással van a gyógyszerek PK tulajdonságaira, befolyásolja oldódásuk és felszívódásuk sebességét, mely növelheti az API-k vérszintjét, ezáltal javítva biohasznosulásukat. Léteznek azonban olyan esetek is, amikor a biohasznosulás javulása nem volt tapasztalható, vagy akár annak csökkenéséről számoltak be.⁹ Emiatt a kialakuló komplex stabilitási állandójának mérése elengedhetetlen a legkedvezőbb CD-származékok és a megfelelő CD-API arány meghatározásához, a különböző gyógyszerformákban való alkalmazáshoz. Az API-k CD-származékokkal való komplexálódási folyamatainak tanulmányozására számos módszer létezik,¹⁰ munkánk során egy az API-k oktanol-víz rendszerben mért megoszlási hányadosainak megváltozásán alapuló pH-metriás technikát dolgoztunk ki.¹¹

⁺ Dargó Gergő azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült

* Tel.: 06 1 463 2174; e-mail: balogh.gyorgy@vbk.bme.hu

A módszer kidolgozása során figyelembe kellett venni a modellvegyületként választott (2-hidroxi-propil)- β -CD-t (HPBCD) tartalmazó oktanol-víz rendszerben kialakuló

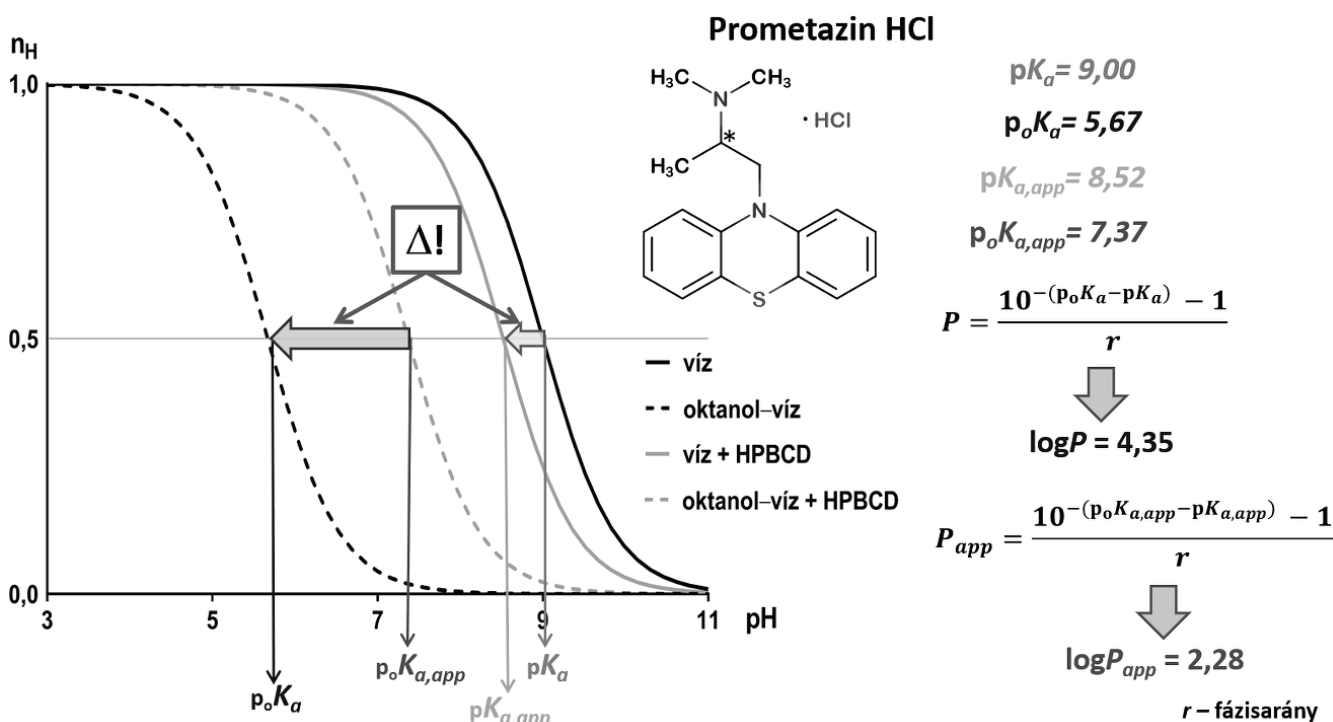
lehetséges egyensúlyokat (2. ábra). Az oktanol-HPBCD komplexek jelenléte miatt egy pontosabb modell létrehozásához fázisarány-korrekción is végeznünk kellett.



2. ábra. A hatóanyag (D), ciklodextrin (CD) és oktanol (O) között kialakuló egyensúlyok az oktanol-víz kétfázisú rendszerben és a SiriusT3™ automatikus titrálóberendezés mérőcellája.

A potenciometrikus titrálás során összegyűjtött adatpontokat Bjerrum függvényekké alakítva, azok inflexiós pontjai alapján jól láthatók a vízben, és az oktanol-vízben HPBCD jelenlétében, illetve anélkül mért proton-disszociációs állandók (pK_a , p_oK_a , $pK_{a,app}$, $p_oK_{a,app}$) közötti különbségek. A Henderson-Hasselbalch egyenlet segítségével ezen pK_a értékek felhasználhatók a hatóanyagok megoszlási hányado-

sainak (P) és HPBCD jelenlétében mért látszólagos megoszlási hányadosainak kiszámítására (P_{app}) (3. ábra). Látható, hogy P_{app} értékben tapasztalható eltérés két tagnak, az API pK_a értékének komplexálódás hatására történő eltolódásának és a CD jelenlétében az API víz-oktanol rendszerben való megoszlási egyensúlyának vizes fázis irányába való jelentős eltolódásának összegeként értelmezhető.

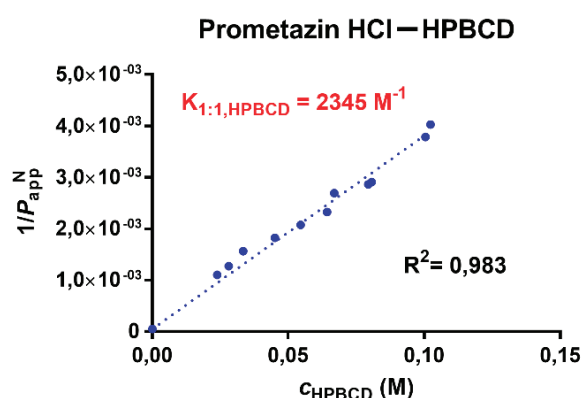


3. ábra. A potenciometrikus titrálás Bjerrum függvényei HPBCD jelenlétében és anélkül a prometazin HCl esetében.

A látszólagos megoszlási hányadosok növekvő CD koncentrációk mellett történő meghatározása, majd az értékek reciprokának CD koncentráció függvényében való ábrázolása után (4. ábra) az adatpontokra illeszhető egyenesek meredekségéből az API–HPBCD komplexek stabilitási állandói ($K_{1:1,CD}$) az oktanolra vonatkoztatott komplexálási hatékonyság ($K_{1:1,O} \cdot S_0$) ismeretében a következő egyenletek segítségével számolhatók:

$$1/P_{app} = 1/P + (K_{1:1,CD} \cdot [CD]_{w, teljes}) / (P \cdot (1 + K_{1:1,O} \cdot S_0)) \quad (1)$$

$$K_{1:1,CD} = \text{meredekség} \cdot P \cdot (1 + K_{1:1,O} \cdot S_0) \quad (2)$$



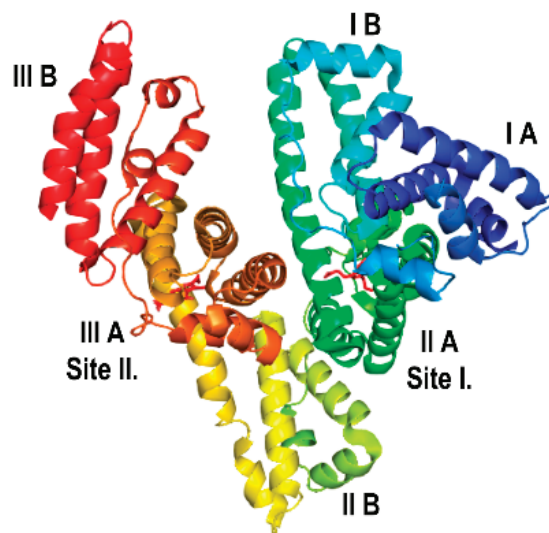
4. ábra. A megoszlási állandók megváltozásából számolt komplex stabilitási állandó a prometazin HCl esetében

A potenciometriás módszerrel kapott $K_{1:1,CD}$ értékeket klasszikus módszerekkel (fázis-oldhatóság vizsgálatok, kapilláris elektroforézis és spektrofotometriás mérések) kapott értékekkel összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy nagyságrendileg azonos értékeket kaptunk. Ezáltal módszerünk – mint a klasszikus módszerek kis minta- és oldószermennyiséget igénylő alternatívája – a fázis API koncentrációinak tényleges meghatározása nélkül alkalmasnak bizonyult az API–HPBCD stabilitási állandók mérésére az ionizációs centrummal rendelkező API-k esetében.

2.2. Az UV-pH titrálási módszer kiterjesztése az alacsony és magas HSA-kötési affinitású API-k osztályozására.

A humán szérum albumin (HSA) az emberi szervezet plazmafehérjéi között legnagyobb mennyiségben jelenlevő fehérje (ezek körülbelül 54-60%-a), a vérben különösen magas koncentrációban (35-50 g/l) van jelen.¹² Számos funkciója között a HSA felelős a vér ozmotikus nyomásának fenntartásáért, transzportfehérjeként szolgál az endogén anyagok (pl. zsírsavak és szteroid hormonok) számára, emellett az exogén gyógyszer-molekulák megkötésében is fontos szerepet játszik.¹³ Az 585, fiziológiás pH-n (pH 7,4). nagyrészt negatív töltésű aminosavból álló fehérje molekulatömege ~66,5 kDa, szív alakú szerkezete három fő egységre osztható (I-III), amelyek mindegyike két alegységet tartalmaz (A és B) (5. ábra).

A HSA gyógyszerek kötődésének szempontjából jelentősebb két specifikus kötőhelye: az I-es warfarin kötőhely az IIA alegységen, illetve a II-es indol-benzodiazepin kötőhely a IIIA alegységen.¹⁴



5. ábra. A HSA molekula szerkezete (PyMOL v.2.3.4).

Az API-k elektrosztatikus és hidrofób kölcsönhatások révén általában reverzibilis komplexeket képeznek a HSA-val. Az erős HSA-kötés jelentős hatással lehet a hatóanyagok PK és PD tulajdonságaira, mivel a HSA–API komplexek nem képesek átjutni a biológiai membránokon, így az API-k azon része, amely nem képes elérni a hatás helyét, terápiásan inaktívvá válik. Mivel a HSA kötési affinitása nagy változatosságot mutat a gyógyszereszerű vegyületekkel szemben, az API-k PK viselkedésének becsléséhez elengedhetetlen azok nem kötött hányadának becslése már a gyógyszerkutatás korai szakaszában is. Az API-k HSA kötődésének becslésére számos *in silico*, QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) modellt dolgoztak ki kísérleti adatok felhasználásával, azonban ezek többsége csak meghatározott vegyületsaládok esetén ad megbízható eredményt. Emellett a molekulamodellzés is felhasználható a HSA és az API-k közötti lehetséges kötési módok feltérképezésére, amely további szerkezeti információt szolgáltat a komplexek képződéséről, gyakran a kísérletileg mért adatokat kiegészítve.¹⁵ A HSA-hoz kötött gyógyszer-hányad meghatározására számos *in vitro* módszer is létezik, beleértve a kromatográfiás módszereket, az egyensúlyi dialízist (ED), az ultraszűrést (UF), a mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiát, a röntgen-diffrakciós (XRD) méréseket, stb.¹⁶ A legtöbb technika csak az API HSA-val szembeni kötődési affinitásáról ad információt, míg szerkezeti információ csak néhány költség- és időigényes módszerrel (pl. XRD, NMR) nyerhető. Az API–HSA komplexekben kialakuló kölcsönhatások részletes leírása érdekében az ortogonális mérési módszerek adatait egyszerre kell kiértékelni és összehasonlítani, kiegészítve azokat az *in silico* modellezés eredményeivel.

Munkánk során az UV-pH titrálási módszert alkalmaztuk az alacsony és magas HSA-kötési affinitású hatóanyagok osztályozására.¹⁷ Magas HSA kötődéssel rendelkező API-k esetén az UV-pH titrálással mért pK_a értékekben szignifikáns változásokat tapasztaltunk. Ezzel ellentétben közepes, illetve alacsony affinitású API-k esetében a pK_a értékekben szignifikáns eltolódás nem volt mérhető (1. táblázat). Megfigyelhető volt az is, hogy multiprotikus vegyületek (pl. nitrazepám) esetében a különböző pK_a értékek gyakran egyenlőtlen változásokat mutattak, amelyek alapján következtethetünk a HSA-val való kölcsönhatás helyére. Az ionizációs centrumok kiemelt szerepének igazolása érdekében néhány olyan API-t (diklofenák (DIC), diflunizál (DIF), meloxikám (MEL) és fenilbutazon (PHB)), ahol jelentős pK_a eltolódásokat mértünk, észterképzéssel vagy alkilezéssel módosítottunk a protonál-

ható csoportjaik semlegesítésének érdekében, majd ezeket az analógokat is megvizsgáltuk (2. táblázat). Az immobilizált HSA-t tartalmazó kolonnán végzett kromatográfiai mérések szignifikáns csökkenést mutattak az egyes módosított API-k retenciós idejében, ami alacsonyabb HSA kötési affinitásra utalt (2. táblázat). A DIC-etil-észter és a DIF-etil-észter kötődésének mérsékelt csökkenését, az O-Metil MEL és a C-Metil PHB esetében pedig jelentős mértékű csökkenést figyeltünk meg. Az ionizációs centrumban védett API-k esetében kapott eredmények egyértelműen mutatják az ionizációs centrumok kiemelt szerepét a komplex-képződésben. A gyors egyensúlyi dialízis (RED) mérések eredményei szintén megerősítették a MEL és PHB analógok kötődésének jelentős csökkenését (a DIC és a DIF észterei a RED mérési körülményei között instablnak bizonyultak).

Vegyület neve	Irodalmi adatok			Kísérleti eredmények		
	PPB% ¹⁸⁻¹⁹	HSA% ²⁰⁻²¹	HPLC HSA%	RED HSA%	UV-pH titrálás	
					ΔpK_{a1}	ΔpK_{a2}
Diklofenák	>99,5; 99,5	99	100	95,8	0,47	-
Fenilbutazon	97,8	98,4	99,9	96,3	0,53	-
Warfarin	99;99	97,9	99,9; 100	91,5	0,41	-
Isoxikám	-	-	97,3	80,4	0,22	-
Piroxikám	99;99	96,8	100	93,3	0,00	0,55
Oxazepám	98,4	94,2	79,9; 89,5	-	0,06	0,27
Szulindak	94;93,5	92,0	98,2	64,9	0,16	-
Nitrazepám	-	82,3	76,7	-	0,05	0,98
Prokain	6	36	21,0	6,4	0,02	0,00
Famotidin	20	14,5	25,1	4,4	0,02	-
Isoniazid	0	6,8	10,9	-	0,05	-

1. Táblázat. Irodalmi adatok és a HSA kötődés kísérletileg meghatározott értékei kromatográfiai (HPLC) módszerrel, gyors egyensúlyi dialízissel (RED), valamint UV-pH-titrálással.

A kromatográfiai és RED mérések eredményeinek további alátámasztására molekuláris dokkolást is végeztünk a módosított analógok kötési módjainak összehasonlítására. A HSA-val való erős kölcsönhatást jelző nagy negatív Coulomb kölcsönhatás pontszámok értéke jelentősen megváltozott a pozitív irányba a módosított API-k esetében, ami igen gyenge másodlagos kölcsönhatások jelenlétére utal.

Vegyület neve	HPLC HSA%	RED HSA%	Coulomb kölcsönhatás pontok (Mol. dokkolás)
Diflunizál	100	100	-38,5
Diflunizál-etil-észter	97,5	-	-0,73
Diklofenák	100	95,8	-55,5
Diklofenák-etil-észter	98,1	-	-4,02
Fenilbutazon	99	96,3	-30,8
C-Metil Fenilbutazon	85,0	64,1	-5,57
Meloxikám	100	96,7	-34,4
O-Metil Meloxikám	84,2	65,9	-1,21

2. Táblázat. A kiválasztott hatóanyagok és az ionizációs centrumban védett analógaik HSA kötődési eredményei.

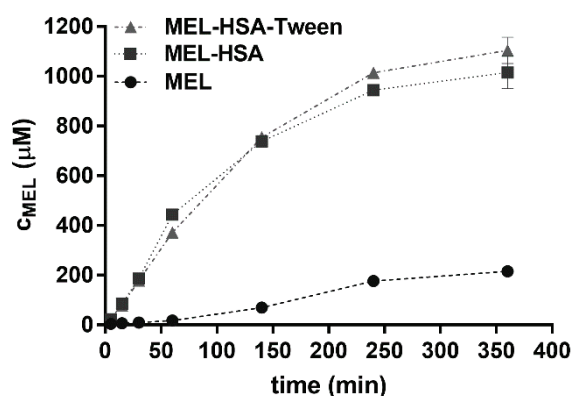
Ezen eredmények alapján elmondható, hogy az UV-pH titrálás szűrővizsgálat jelleggel alkalmazva sikerrel alkalmazható az erős kötődésű komplexek kialakulásáért felelős szerkezeti egységek azonosításában. Jobb biohasznosulást remélhetünk azokban az esetekben is, ahol a HSA kötődésnek csak kisebb mértékű csökkenése érhető el, mivel magas kötődési affinitású API-k esetében már a kis mértékű, 99%-ról 95%-ra történő csökkenés is akár ötszörös változást eredményezhet a nem kötött gyógyszerhányad mennyiségében, ami nagyban befolyásolja eloszlásukat.²² Ezért a méréseink során megfigyelt (2-3%-os, de akár 10-35%-ot is elérő) csökkenések alátámasztják a technika alkalmazhatóságát a kedvező PK viselkedésű molekulák racionális tervezésében. Ugyanakkor azt is érdemes szem előtt tartani, hogy egyes hatóanyag csoportok (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők, NSAID) esetében a receptorhoz való kötődéshez viszont az ionizálható csoport megléte szükséges.

2.3. MEL–HSA nanorészecskék fizikai-kémiai jellemzése.

Az intranazális adagolási céllal alkalmazott gyógyszerformák kutatása a Szegedi Tudományegyetem kutatóinak egyik fő érdeklődési területe, mint alternatív út a központi idegrendszer (CNS) eléréséhez. A Gyógyszerész-tudományi Kar aktívan részt vesz a nanorészecskék kutatásában és az API-k nanokapszulákba zárásában a termék stabilitásának növelése és a gyógyszer biohasznosulásának javítása érdekében. A Kar egyik közelmúltbeli projektjének keretein belül meloxicám tartalmú HSA nanorészecskék fejlesztését végezték el, intranazális adagolású, kifejezetten CNS célpontú terápiában való alkalmazás céljából.²³ A Karon Quality by Design (QbD) megközelítéssel és Box-Behnken kísérleti terv segítségével optimalizált MEL, HSA és Tween tartalommal rendelkező nanorészecskéket állítottak elő (2 mg/ml MEL, 10 mg/ml HSA és 3 mg/ml Tween 80). A fizikai stabilitás vizsgálatok és az *in vivo* állatkísérletek ígéretes eredményei után, a nanorészecskék fizikai-kémiai jellemzésébe felkérésükre kutatócsoportunk is bekapcsolódott: *in vitro* kioldódás és permeabilitás-vizsgálatokat végeztünk az optimalizált MEL–HSA–Tween nanorészecskék esetében, valamint az eredményeket összehasonlítottuk a Tween 80 nélküli MEL–HSA nanorészecskék, illetve a kristályos por (MEL) esetében kapott adatokkal.

2.3.1. *In vitro* kioldódási vizsgálatok

A MEL kioldódási vizsgálatához a RED plate féligáteresztő membrános rendszerét használtuk a hatóanyag HSA nanorészecskékből való felszabadulásának monitorozására. A RED plate-ben használt membrán molekulatömeg vágási értéke (MWCO) 8 kDa volt, ami csak a HSA-ból felszabadult szabad API-t engedte át a fogadó oldali közegbe. A nanorészecskék és a szilárd MEL *in vitro* oldódási profilját intranazális körülmények között (pH = 5,6) vizsgáltuk. Az időfüggő *in vitro* kioldódási profilokat a 6. ábra mutatja.



6. ábra. Por meloxicám és meloxicám tartalmú HSA nanorészecskék kioldódási profiljai.

A MEL–HSA–Tween és MEL–HSA kioldódási profiljai egyértelműen mutatják, hogy a HSA nanorészecskéket tartalmazó készítmények esetében a meg-növekedett fajlagos felület lényegesen nagyobb kioldódási sebességet eredményezett a por MEL esetében tapasztalhatótnál ($p < 0,0001$ mindkét készítmény esetében). A MEL–HSA–Tween és MEL–HSA minták esetében az első 60 percben egy gyors kezdeti fázis figyelhető meg, melyet egy lassabb, de emelkedő profil követ. A nanorészecskék gyors, a kioldódás első fázisában tapasztalt fokozott oldódási sebessége különösen kedvező az intranazális terápia esetén, mivel beadott API-k tartózkodási ideje az orr nyálkahártyán közvetlenül befolyásolja az orrban történő felszívódás sikerét, melyet korlátoz az orrvádék folyamatos megújulása és a mukociliáris tisztulás (kb. 10-15 perc). Vizsgálataink alapján a MEL kb. 60%-a feloldódott 4 órán belül. Ezen a ponton (240 perc) a kioldódott MEL mennyisége szignifikánsan magasabb volt a Tween-t tartalmazó nanorészecske esetén ($p = 0,0077$), ami a Tween további szolubilizáló hatásával magyarázható.

2.3.2. *In vitro* permeabilitás vizsgálatok

A MEL–HSA–Tween és MEL–HSA PAMPA permeabilitási eredményeit a por MEL-hoz viszonyítva láthatjuk, hogy a MEL donor oldali oldhatósága a HSA nanorészecskékkel való komplexképzéssel körülbelül 40-szeresére növelhető (3. táblázat). A várakozásoknak megfelelően a HSA, mint komplexképző jelenléte a donor oldalon szignifikánsan csökkentette a MEL effektív permeabilitást a készítmények esetében. Azonban, ha a minták fluxusát ($c_{MEL, donor} P_e$) vizsgáljuk látható, hogy mindkét nanorészecske készítmény nagyobb fluxust biztosít az API számára a por MEL-hez képest ($p < 0,001$ mindkét készítmény esetében).

	S_{MEL} (µM)	$P_{c, MEL}$ (10^{-6} cm/s)	Fluxus (10^{-6} mol/ cm ² ·s)
MEL	50,6 ± 0,7	39,10 ± 1,31	1,98 ± 0,07
MEL–HSA	2035,9 ± 30,2	4,70 ± 0,11	9,57 ± 0,22
MEL–HSA–Tween	2046,8 ± 34,9	5,73 ± 0,06	11,70 ± 0,11

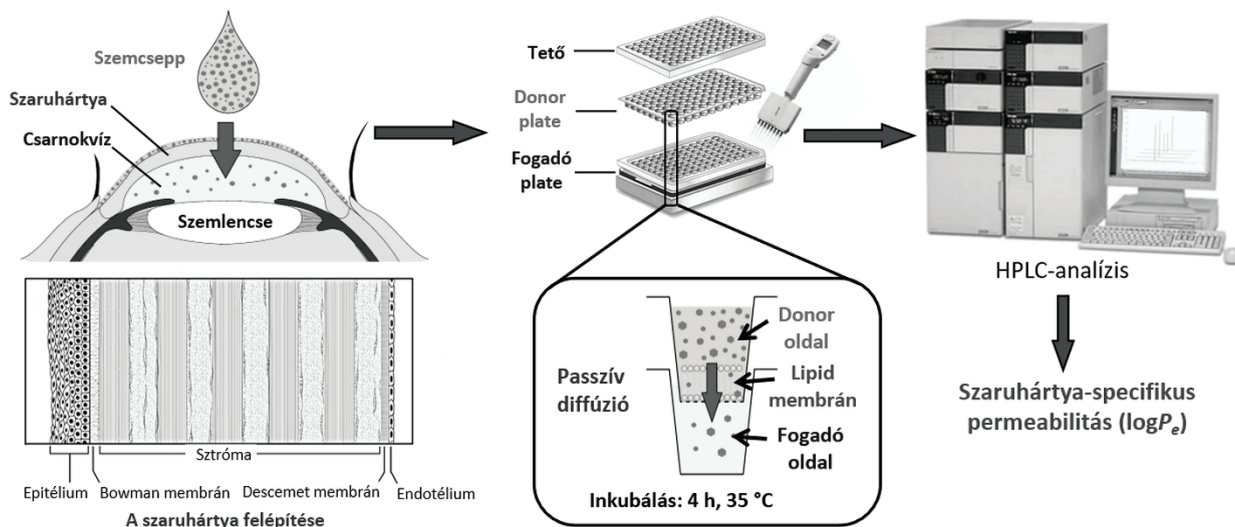
3. Táblázat. Permeabilitás és fluxus értékek por meloxicám és meloxicám tartalmú HSA nanorészecskék esetében.

A MEL–HSA–Tween és MEL–HSA fluxusai között is szignifikáns volt a különbség ($p < 0,001$), ami azt mutatja, hogy a HSA mellett a Tween is jelentősen befolyásolta a fluxust. Az albumin nanorészecskékből származó megnövekedett MEL fluxus azzal magyarázható, hogy a HSA (és Tween) szolubilizáló hatása miatt fokozta a MEL oldhatóságát, és elnyomta a komplex permeabilitást csökkentő hatását, ami kedvező kioldhatósági-permeabilitás sajátóságot eredményezett.²⁴

2.4. A corneal-PAMPA modell kidolgozása szaruhártyán keresztüli felszívódás előrejelzésére

Az emberi szemet összetettsége és különleges felépítése miatt számos betegség érintheti, ami látásromlást vagy akár vaktságot is okozhat. Az elülső szegmens (szaruhártya, kötőhártya, az ínhártya elülső része, sugártest, íriszből, csarnokvíz, szemlencse és könnyrendszer) betegségeinek kezelésében elsősorban a topikális, nem invazív gyógyszeradagolási módokat részesítik előnyben, folyékony, fészilárd és szilárd szemészeti gyógyszerformák, pl. szemcseppek, krémek és gélek, mikroemulziók, stb. alkalmazásával.²⁵ Az API-k felszívódása ezekből a gyógyszerformákból a szaruhártyán keresztül és/vagy a szaruhártyát elkerülő útvonalakon történhet, azonban minden esetben jellemző, hogy a szemfelületen való alkalmazás után néhány percen belül a könny lemosza az alkalmazott gyógyszerek nagy részét. A helyi hatás elsősorban a szaruhártyán keresztül felszívódó API-nak tulajdonítható, mivel az egyéb utakon felszívódó gyógyszerhányad nagy része a szisztémás keringésbe kerül a helyi kapilláris erek által. Ez jelentősen lecsökkenti a szem kezelésében alkalmazott API-k biohasznosulását, ami jellemzően $< 5-10\%$.²⁶ Ebből adódóan a szaruhártya permeabilitás előrejelzése már a gyógyszerkutatók korai szakaszában kiemelkedően fontos a szemészeti készítmények hatóanyagának racionális kiválasztása szempontjából. A szaruhártyán keresztüli felszívódás előrejelzésére számos modellt ismerünk: *ex vivo*

módszereket, melyek során a feláldozott állatok (leggyakrabban nyúl-, sertés- vagy szarvasmarha) teljes szemét vagy kivágott szaruhártyáját alkalmazzák, különféle perfúziós kamrákba vagy diffúziós cellákba helyezve őket (pl. Franz cella, Ussing kamra), illetve *in vitro* sejtes módszereket, melyek primer sejtenyészeteket, immortalizált sejtvonalakat vagy rekonstruált nyúl- vagy emberi szöveteket alkalmaznak.²⁷ Azonban mesterséges membránokat alkalmazó, *in vitro*, nem sejtes permeabilitási modellekről korábban még nem számoltak be, így munkánk során egy ilyen modellt dolgoztunk ki a hatóanyagok szaruhártya permeabilitásának előrejelzésére, mely lehetővé teszi a feláldozott állatok számának és a sejtes mérések költségeinek csökkentését is.²⁸ A modell alapjául a Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) rendszer szolgált. A modell kidolgozás során először a PAMPA rendszer kísérleti körülményeinek optimalizálására törekedtünk, a rendelkezésre álló *ex vivo* nyúl szaruhártya permeabilitási adatokkal való jó korreláció elérésének céljából. Az optimális modellparaméterek azonosítása érdekében megvizsgáltuk a kísérleti körülmények (a donor oldal koszolvens tartalma, puffer, membránösszetétel) szisztematikusan változtatásának hatását huszonöt API *ex vivo* nyúl szaruhártya permeabilitási adatai és a modelljeinkben kísérletileg mért permeabilitási értékek közötti korreláció-változásán keresztül (7. ábra, 4. táblázat). A korrelációs együtthatók (R^2) alapján az F1 modellrendszer esetében alkalmazott körülmények bizonyultak a legjobbnak az *ex vivo* szaruhártya permeabilitási adatok modellezésére. Az A–F1 modelleket összehasonlítva a lineáris regresszió-analízis standard becslési hibája (SEE), a modellek átlagos abszolút hibája (MAE) és egy nem parametrikus statisztikai teszt, a rangszám különbségek összege (SRD) alapján (5. táblázat), láthatjuk, hogy az F1 modell mutat legjobb általános korrelációt az *ex vivo* adatokkal (a legjobb R^2 és SEE), ebben az esetben kaptuk a legkisebb (legjobb) SRD%-értéket, valamint a kapott MAE-érték is itt bizonyult a második legjobbnak.



7. ábra. A szaruhártya permeabilitás meghatározásának folyamatábrája az *in vitro* PAMPA rendszerben.²⁸ (A szaruhártya szerkezetének képe a NEI Photos and Images Catalog-ból származik).

Modell	Donor oldatok (100 µM)	Membrán összetétele					Oldószer (600 µL)
		PC	Foszfolipidek (mg)			CHO (mg)	
			PE	PS	PI		
A	DMSO törzsoldatból PBS-ben	16	-	-	-	8	
B	szilárd API-ból PBS-ben	16	-	-	-	8	dodekán
C	szilárd API-ból PBS-ben	-	-	-	-	-	
D	DMSO törzsoldatból PBS-ben	16	-	-	-	-	
E	szilárd API-ból KRB-ben	16	-	-	-	-	
F1		16	-	-	-	-	hexán / dodekán /
F2		10,8	5,2	-	-	-	kloroform
F3	szilárd API-ból PBS-ben	10,8	4,9	0,7	-	-	(70:25:5 V/V)
F4		10,8	4,9	-	0,7	-	
F5		10,8	4,9	0,35	0,35	-	

PC: foszfatidilkolin, PE: foszfatidiletanolamin, PS: foszfatidilszerin, PI: foszfatidilinozitol, CHO: koleszterin, PBS: foszfát puffer (Phosphate buffered saline), KRB: Krebs-Ringer puffer.

4. Táblázat. A corneal-PAMPA modell optimalizálásának lépései

Ezen eredmények alapján a következőkben kísérleteink során csak szilárd API-k PBS-oldatait használtunk, ahol a szaruhártya lipid-összetételének megfelelően tovább szeretnénk volna finomítani a rendszeren, azonban a további, a szövetspecifitáshoz szükséges lipid komponensek hozzáadásával a modell predikciós ereje jelentős romlott. Így végül a szaruhártya permeabilitás előrejelzésére a legjobbnak az F1 modell bizonyult, melyet corneal-PAMPA modellnek nevezünk.

2.4.1. A corneal-PAMPA modell alkalmazhatósága szemcseppek esetében

Miután az F1 modellt választottuk a szaruhártya felszívódás előrejelzésére, megvizsgáltuk annak alkalmazhatóságát a természetes készítményekre is. Ennek érdekében nyolc kereskedelemben kapható szemcseppet választottunk, és megmértük a permeabilitását az eredeti, illetve a könnyfolyadék hígító hatásának modellezésére 5-, 10-, illetve 20-szorosára hígított oldatainknak.

Modell	Modellek									
	A	B	C	D	E	F1	F2	F3	F4	F5
R ²	0,645	0,481	0,384	0,764	0,671	0,880	0,818	0,807	0,682	0,648
SEE	9,47	8,85	11,00	9,28	10,00	4,48	4,64	5,49	7,17	7,55
MAE	15,01	14,36	15,65	6,34	8,68	8,40	11,34	10,77	11,63	13,06
SRD%	59	76	86	44	55	21	39	36	56	50

R²: A lineáris regresszió analízis determinációs együtthatója.

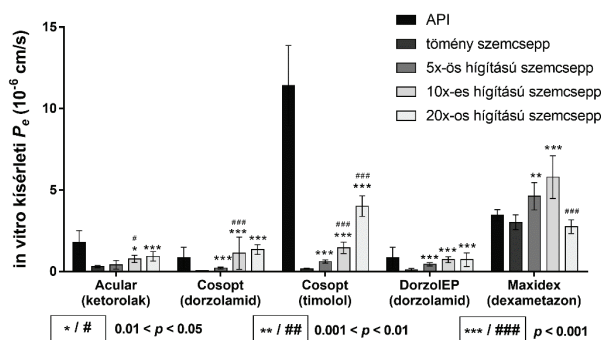
SEE: A becslés standard hibája a $P_{e,kísérleti} = a \cdot P_{e,ex vivo nyúl} + b$ egyenletre.

MAE: Átlagos abszolút hiba: $(1/n) \cdot \sum |P_{e,kísérleti} - P_{e,ex vivo nyúl}|$.

SRD%: rangszámkülönbségek összege

5. Táblázat. A corneal-PAMPA modell optimalizálásának lépései.

Amint az a 8. ábrán látható, a legtöbb esetben szemcseppek eredeti formájából csak a hatóanyag minimális permeabilitását lehetett mérni, ami lényegesen alacsonyabb volt, mint a tiszta API-k egyedileg mért permeabilitása. Az 5-, 10- és 20-szoros hígítások eredményeként az API-k permeabilitása minden esetben megnőtt: olyan szemcseppek esetében, ahol a tiszta API-k permeabilitását kicsinek mértük, a P_e értékeknek kissé növekvő trendjét láttuk. Ezzel ellentétben, az egyedileg magas P_e értékű API-k (timolol, nepafenac) esetében a hígítások jelentősen javították a szemcsepp készítményekből mérhető permeabilitást, megközelítve a tiszta API-k permeabilitását. Ez a javulás a szemcsepp komponenseinek (API, háttérelktrolitok és más segédanyagok) viszkozitásának és relatív koncentrációjának csökkenésével magyarázható, amelyek jelentősen befolyásolják a permeabilitás kinetikáját. Ezen eredmények alapján a fiziológiás körülmények jobb modellezése érdekében szemcseppek esetében a hígított oldatok használatát javasoljuk a corneal-PAMPA modellben.



8. ábra. Tömény és hígított szemcseppek és a bennük alkalmazott hatóanyagok permeabilitás adatai a corneal-PAMPA modellben mérve.

*/#: szignifikáns változás a tömény szemcsepphez/ az előző hígítási lépéshez képest (t-próba alapján).

3. Összefoglalás

Kutatómunkánk során kidolgoztunk egy a korábbiaktól független, gyors eljárást komplexstabilitási állandó meghatározására, mellyel a víz-oktanol megoszlási rendszerben kétfázisú potenciometriás titrálással mért $\log P$ értékek változása alapján lehet vizsgálni a CD-gyógyszer-molekula komplexek stabilitási viszonyait, a hatóanyag-koncentrációk tényleges meghatározása nélkül. Kidolgoztunk egy UV-pH titráláson alapuló gyors és költséghatékony szűrési módszert gyógyszer-HSA komplexek kötődési erősség szerinti osztályozására. Molekulamodellzés segítségével megmutattuk az ionizációs centrumok HSA kötődésben játszott meghatározó szerepét, így az új módszer akár szerkezeti információt is szolgáltathat multiprotikus vegyületek HSA kötődésének vizsgálatakor. Intranazális beviteli céllal előállított meloxicám tartalmú HSA tartalmú nanorészecskék permeabilitásának és kioldódásának jellemzése során megmutattuk, hogy a formulálással a por meloxicámhoz viszonyítva kb. 40-szeres oldhatóság növekedés, valamint a kioldódási ráta és a fluxus jelentős javulása érhető el.

Az optimalizált formulációhoz adott felületaktív anyag (Tween 80) további szolubilizáló hatását is megmutattuk. Kidolgoztunk egy nem sejtes, *in vitro*, PAMPA alapú robusztus modellt vegyületek szaruhártya permeabilitásának vizsgálatára. Az optimalizált mérési körülmények (mesterséges membrán: 10,7 m/V% foszfatidilkolin (PC) hexán:dodekán:kloroform (70:25:5 (V/V)) elegyében oldva, izo-pH 7,4 körülmények koszolvens nélkül, inkubálás 4 órán át, 35 °C-on) mellett a corneal-PAMPA modell jó előrejelző képességgel ($R^2=0,880$), kis átlagos abszolút hibával (MAE) képes a szaruhártya permeabilitás becslésére. Megmutattuk, hogy a corneal-PAMPA modell alkalmas szemcsepp készítmények vizsgálatára is. Vizsgáltuk a szemcseppek hígításának hatását a modellre és azt találtuk, hogy a formulációk esetében ajánlott hígítást alkalmazni a könny hígítási effektusának modellezésére.

4. Kísérleti rész

A vizsgált hatóanyagok és HPBCD komplexeik megoszlási hányadosának ($\log P$ és $\log P_{app}$) meghatározására kétfázisú potenciometriás titrálást használtunk a SiriusT3™ automata titrátor alkalmazásával. A vizes fázisok oktanol tartalmának meghatározása toluolos extrakció után láng ionizációs detektor segítségével gázkromatográfiás (GC-FID) módszerrel történt. A hatóanyagok és HSA komplexeik proton disszociációs állandóinak (pK_a és $pK_{a,app}$) meghatározásához a SiriusT3™ titrátor beépített UV-pH mérési módszerét használtuk. Az API-k HSA kötődésének meghatározását gyors egyensúlyi dialízissal (RED) és kromatográfiás módszerekkel (immobilizált HSA-t tartalmazó oszlopon (Chiralpak-HSA)) végeztük. A molekuláris dokkolást a Schrödinger programcsalád segítségével végeztük. A meloxicám tartalmú nanorészecskék kioldódásának vizsgálatát a RED plate féligáteresztő membrános rendszerben végeztük. A hatóanyag permeabilitásának (P_e) és fluxusának meghatározása a PAMPA-módszer segítségével történt. A PAMPA rendszert alkalmaztuk a nem sejtes, *in vitro* szaruhártya-specifikus permeabilitási modell kialakítása, illetve a hígítatlan és 5-, 10-, 20-szorosán hígított szemcseppek permeabilitás vizsgálata során is. A RED, PAMPA és kioldódás mérések során a hatóanyagok koncentrációjának meghatározását kromatográfiásan (HPLC-DAD, HPLC-DAD/MS) végeztük. A statisztikai analíziseket a GraphPad Prism v.7.03 szoftverrel végeztük.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik Prof. Dr. Sente Lajos, Dr. Sohajda Tamás és Dr. Milo Malanga, valamint a CycloLab Kft. támogatását, hogy szakértelmükkel és a mérésekhez szükséges ciklodextrinek biztosításával segítették munkánkat. Köszönet illeti Dr. Péter Lászlót a komplexstabilitási módszer matematikai leírásában való segítségéért. Köszönjük Dr. Beke Gyulának a módosított API-k szintéziseiben nyújtott segítségét, Dr. Bajusz Dávidnak a hatóanyag HSA komplexeinek molekuláris dokkolással való vizsgálatát. Köszönjük a lehetőséget a Szegedi Tudományegyetemnek,

Prof. Dr. Szabóné Révész Piroskának és Dr. Katona Gábornak, hogy kutató-csoportunkat a MEL-HSA nanorészecskék jellemzésébe bevonták. Szeretnénk megköszönni a SOTE Szemészeti Klinikának, Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsoltnak és Dr. Kiss Huba Józsefnek a szemészeti témában nyújtott hasznos tanácsait. Végül köszönet illeti az egykori MSc. hallgatóinkat, Boros Krisztinát, Vincze Annát és Simon Kristófot, akik nagy mértékben hozzájárultak a nagy mennyiségű kísérletes munka elvégzéséhez. Dargó Gergő köszöni a Richter Gedeon Tálatum Alapítványnak a PhD kutatómunka során nyújtott anyagi támogatását.

Hivatkozások

1. Fox, S. I., *Human Physiology*, 14th ed.; McGraw-Hill Education: **2016**; Chapter 2, pp 24–49. ISBN 978-0-07-783637-5
2. Von Zastrow, M., *Basic & Clin. Pharmacol.*, 14th ed., McGraw-Hill Education: **2017**, pp 20–40. ISBN 978-1-259-64115-2
3. Seddon, A. M.; Casey, D.; Law, R. V.; Gee, A.; Templer, R. H.; Ces, O. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2509. <https://doi.org/10.1039/b813853m>
4. Bohnert, T.; Gan, L.-S. *J. Pharm. Sci.*, **2013**, *102*, 2953–2994. <https://doi.org/10.1002/jps.23614>
5. Huang, L.-F.; Dong, J.; Karki, S. B., *Water-Insoluble Drug Formulation*, 3rd ed.; Taylor & Francis Group: **2018**; Chapter 7, pp 125–148. <https://doi.org/10.1201/9781315120492>
6. Biwer, A.; Antranikian, G.; Heinzle, E. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59* (6), 609–617. <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1057-x>
7. Saokham, P.; Muankaew, C.; Jansook, P.; Loftsson, T. *Molecules*, **2018**, *23*, 1161. <https://doi.org/10.3390/molecules23051161>
8. Szejtli, J. *Pure and Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1825–1845. <https://doi.org/10.1351/pac200476101825>
9. Loftsson, T.; Moya-Ortega, M. D.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2016**, *68*, 544–555. <https://doi.org/10.1111/jphp.12427>
10. Chen, Z.; Lu, D.; Weber, S. G. *J. Pharm. Sci.*, **2009**, *98*, 229–238. <https://doi.org/10.1002/jps.21396>
11. Dargó, G.; Boros, K.; Péter, L.; Malanga, M.; Sohajda, T.; Szente, L.; Balogh, G. T. *Int. J. Pharm.* **2018**, *542* (1–2), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.004>
12. Fanali, G.; di Masi, A.; Trezza, V.; Marino, M.; Fasano, M.; Ascenzi, P., *Mol. Asp. Med.*, **2012**, *33*, 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
13. Quinlan, G. J.; Martin, G. S.; Evans, T. W. *Hepatology*, **2005**, *41*, 1211–1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>
14. Sudlow, G.; Birkett, D. J.; Wade, D. N. *Mol. Pharmacol.*, **1976**, *12*, 1052–1061. PMID: 1004490
15. Lambrinidis, G.; Vallianatou, T.; Tsantili-Kakoulidou, A., *Adv Drug Deliv Rev.*, **2015**, *86*, 27–45. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.011>
16. Seville, B., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **1990**, *4*, 151s–161s. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1990.tb00073.x>
17. Dargó, G.; Bajusz, D.; Simon, K.; Müller, J.; Balogh, G. T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (4), 1763–1774. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00046>
18. Zhang, F.; Xue, J.; Shao, J.; Jia, L. *Drug Discovery Today*. **2012**, pp 475–485. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.12.018>
19. Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B. C. (Eds.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed.; McGraw-Hill Education, **2018**. ISBN 978-1-25-958474-9
20. Valko, K.; Nunhuck, S.; Bevan, C.; Abraham, M. H.; Reynolds, D. P. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92* (11), 2236–2248. <https://doi.org/10.1002/jps.10494>
21. Hollósy, F.; Valkó, K.; Hersey, A.; Nunhuck, S.; Kéri, G.; Bevan, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (24), 6958–6971. <https://doi.org/10.1021/jm050957i>
22. Gleeson, M. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (1), 101–112. <https://doi.org/10.1021/jm060981b>
23. Katona, G.; Balogh, G. T.; Dargó, G.; Gáspár, R.; Márki, Á.; Ducza, E.; Sztojkov-Ivanov, A.; Tömösi, F.; Kecskeméti, G.; Janáky, T.; et al. *Pharmaceutics* **2020**, *12* (2), 97. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020097>
24. Dahan, A.; Miller, J. M. *AAPS J.* **2012**, *14* (2), 244–251. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9337-6>
25. Baranowski, P.; Karolewicz, B.; Gajda, M.; Pluta, J., *The Scientific World Journal*, **2014**, *2014*, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/861904>
26. Kidron, H.; Vellonen, K.-S.; del Amo, E. M.; Tissari, A.; Urtti, A., *Pharm. Res.*, **2010**, *27*, 1398–1407. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0132-8>
27. Agarwal, P.; Rupenthal, I. D. *Drug Deliv. Trans Res*, **2016**, *6*, 634–647. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0275-6>
28. Dargó, G.; Vincze, A.; Müller, J.; Kiss, H. J.; Nagy, Z. Z.; Balogh, G. T. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *128*, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.12.012>

Novel techniques for physicochemical profiling of drug–macromolecule interactions

Macromolecules are large organic molecules that consist of many smaller molecular units. The realm of natural organic macromolecules consists of hundreds of thousands of carbon compounds, many of them playing an important role in the structural organization of biological organisms. These biological macromolecules can be categorized into four main classes: carbohydrates (i.e., oligo- and polysaccharides, starch, cellulose, chitin), proteins (i.e., receptor proteins, albumin, keratin, hormones, enzymes, antibodies), nucleic acids and lipids (i.e., triglycerides, phospholipids and sphingolipids).¹ Drug molecules may interact with macromolecules in several ways: (i) most drugs act by binding to receptor proteins and altering their biochemical or biophysical activities,² while reaching the site of therapeutic action (ii) they interact with phospholipids and transport proteins of biological membranes³ and (iii) they can be also transported by blood proteins,⁴ (iv) in drug formulations various macromolecules (cyclodextrins, albumins, surfactants) can be present as additives or liposomal formulations can be used to address low solubility of drugs, increase stability and improve bioavailability.⁵ As the interactions between drugs and macromolecules significantly affect their pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) behavior, the investigation of these interactions is of great interest in the pharmaceutical research. Therefore, the development of novel methods that can help to provide additional information about drug–macromolecule interactions is a constantly evolving area of medicinal chemistry. The research carried out by our group contributes to these efforts by means of the development of novel techniques for the investigation of API–macromolecule interactions to gather further information on the interplay between the associating molecules.

In the first part of our research, the development of an advanced method has been introduced for the measurement of complex stability constants of API–CD complexes based on the partition coefficient method using pH-metric titration (Figure 3).¹¹ Using this method, the complex stability constants could be determined faster than the classical partition coefficient method, without measuring the actual API concentrations, using Bjerrum plots of pH-metric titration. The required amount of samples and solvents for measurement could be also decreased.

In the second part of our research, HSA–API complexes have been investigated. The development of a UV–pH titration-based screening method was described which allows for rapid and cost-effective identification of APIs with high binding affinity to HSA.¹⁷ The method is orthogonal to previously described methods and can be used in the case of molecules containing ionization centers. Based on experimental data of classical methods, we proved that the pK_a shifts (ΔpK_a) measured by means of this method are pro-

portional to HSA binding of APIs (Table 1). For multiprotic molecules we demonstrated that the pK_a shifts of different magnitudes in the case of distinct ionization centers provide structural information on the binding mode of the API. To further elucidate the significance of ionization centers in complex formation, we also studied chemically modified analogues of APIs with neutralized protonation centers (Table 2). The results clearly showed that decreased HSA binding can be achieved by this approach, resulting in molecules with improved PK behavior. Therefore, the UV–pH HSA titration method, combined with *in silico* support, might be used in the future as a novel medicinal chemistry tool to assist researchers in the rational drug design to decrease the high attrition rate in later stages of drug discovery.

In another project, in cooperation with the Faculty of Pharmacy at University of Szeged, we studied the complexation of the NSAID meloxicam (MEL) with HSA nanoparticles.²³ We investigated the dissolution and permeability of the optimized HSA nanoparticles containing Tween and compared the results with experimental data of crystallized MEL powder and the formulation without Tween content. The *in vitro* dissolution studies carried out in the Rapid Equilibrium Dialysis (RED) device showed a substantial increase in the dissolution rate of MEL in the case of both nanoparticle formulations and the additional solubilizing effect of Tween could be also observed (Figure 6). PAMPA permeability studies showed similar results: the solubility of MEL could be increased approximately 40-fold by encapsulation in HSA nanoparticles. Although the permeability of MEL from the formulations was significantly lower than that of solid MEL, the fluxes of nanoparticle-based formulations were considerably higher (Table 3), which can be explained the favorable dissolution–permeability interplay of HSA complexation.

In the fourth part of our research, we introduced the development of corneal-PAMPA, as a high-throughput, *in vitro*, non-cellular method for the measurement of corneal permeability (Figure 7).²⁸ Based on experimental *ex vivo* corneal permeability values of 25 active pharmaceutical ingredients (APIs), a final model with good predictive ability ($R^2 = 0.880$) and low mean absolute error was developed and validated (Table 5). We also studied the model's applicability in the case of commercially available eye drops, which showed that dilution of eye drops is recommended to better mimic the physiological conditions of corneal absorption (Figure 8). Our model can be used in the future as an alternative to previously reported *in silico* methods and expensive *ex vivo* and *in vitro* cell-based methods from the early stages of drug discovery till the development of drug formulations.

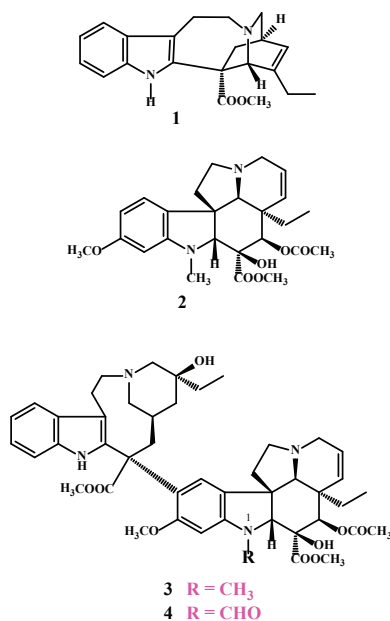
Daganatellenes hatású *Vinca* alkaloidszármazékok szintézise*

KEGLEVICH András, KEGLEVICH Péter, HAZAI László

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Szt. Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A bemutatott kutatási tevékenység a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékének Alkaloidkémiai Kutatócsoportjában történt, ahol elsősorban daganatellenes hatású szerves anyagok szintézisével foglalkozunk. Munkánk egy természetes vegyületcsalád, a rózsás meténg (*Catharanthus roseus*) nevű növényből izolálható, indolvas *Vinca* alkaloidok¹⁻² köré csoportosult (1. ábra). A természetes képviselők (1-4) közül csak a komplex szerkezetű vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) rendelkezik antiproliferatív hatással, azonban súlyos mellékhatásaik vannak. Utóbbi dimerek katarantin (1) és vindolin (2) alegységekből épülnek fel, összetett struktúrájukban csupán egyetlen funkciócsoport (N^1) eltérése jelenti a különbséget. Az alkaloidcsalád természetes (3 és 4) és félszintetikus dimer képviselői a mai napig használatosak a rákterápiában, különösen különböző limfómák és leukémia esetén.



1. ábra. A *Vinca* alkaloidok közé tartozó katarantin (1) és vindolin (2), illetve belőlük felépülő vinblasztin (3) és vinkrisztin (4) szerkezete.

Általában kombinációs kezelések (gyógyszerkombók) részeként, intravénás infúzióban, szulfát-sóik formájában alkalmazzák őket.

A *Vinca* alkaloidok rákellenes hatásukat a mikrotubulusok működésének akadályozásán keresztül, a sejtosztódás mitotikus (M) fázisának gátlásával fejtik ki^{3,4}. A mitotikus orsó képződéséhez szükséges tubulin molekulákhoz kötődve blokkolják a mikrotubulusok dinamikáját, így végső soron megakasztják a mitózist, ami sejthalálhoz vezet.

Munkánk során a *Vinca* alkaloidok fejlesztésével és új származékok előállításával foglalkoztunk. A feladat a rák, mint komoly betegség gyógyítására irányult, ugyanakkor kihívást is jelentett, mivel a *Vinca* alkaloidokkal kapcsolatos munka egy kémiai nehezen művelhető terület.

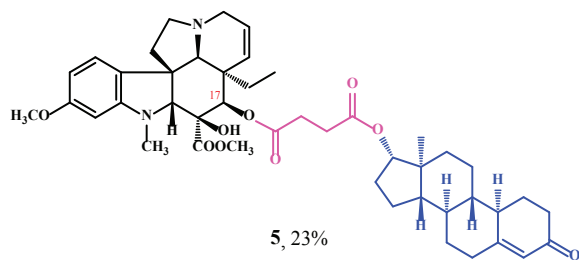
Legfontosabb célkitűzésünk természetes és szintetikus farmakofórokkal kapcsolt *Vinca* alkaloidok előállítása volt gyógyszerkémiai hibridizációval. A hibridek előállítása a modern gyógyszerkutatásban is elterjedt eljárás, habár sok esetben vita tárgyát képezi, hogy milyen komplex struktúrák tekinthetők valóban hibridnek. Az általános cél a hatékonyság növelése és/vagy a mellékhatások redukálása azáltal, hogy kettő, vagy több farmakofór egységet alakítunk ki egy molekulán belül, így a kapott vegyületek akár többféle receptorral is interakcióba léphetnek, vagyis több előnyös biológiai hatásuk lehet⁵⁻⁷.

2. Eredmények

2.1. Gyógyszerkémiai hibridizáció szteroidokkal

Először a szteroidokkal történő gyógyszerkémiai hibridizáció lehetőségét vizsgáltuk a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékével együttműködve. Feltételeztük, hogy a kapott hibridekben majd a citotoxikus rész (*Vinca* alkaloid egység) lesz felelős a tumorellenes aktivitásért, míg a szteroid vektor segítheti a hibrid szerkezetű hatóanyag internalizációját (bejutását a sejtbe). Sikeresen állítottunk elő többek között egy 19-nortesztozteron-hemiszukcinátból és 17-dezacetilvindolinból⁸ (7) kialakult szteroid-vindolin típusú hibridmolekulát (5, 2. ábra), az ún. vegyesanhidrides módszerrel. Ennek lényege az volt, hogy trietil-amin (TEA) jelenlétében a reagensként alkalmazott izobutil-kloroformát aktiválta a kiindulási szteroid hemiszukcinát szerkezeti egységét, amely ezután már közvetlenül képes volt kapcsolódni a vindolin-egységhez.

* Tel.: +36-1-463-2208; e-mail: hazai@mail.bme.hu

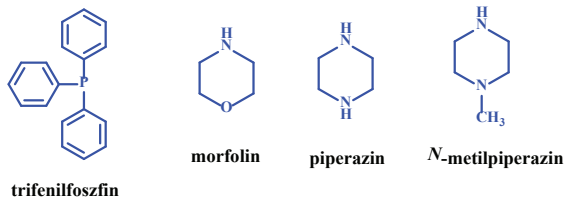


2. ábra. A 19-nortesztozteron-hemiszukcinát és 17-dezacetilvindolin (7) alegységekből felépülő hibridmolekula (5) szerkezete.

Az 5 biológiai vizsgálatait során (*National Institutes of Health*, NIH – USA) kiderült, hogy nemcsak a vindolinnál (2), hanem számos sejtvonalon a vinblasztin-szulfátnál (3) is aktívabb daganatellenes hatással rendelkezik (ld. még később: 1. táblázat).

2.2. Gyógyszerkémiai hibridizáció szintetikus farmakofórokkal

A 19-nortesztozteron-hemiszukcináttal történő kapcsolást követően elsősorban szintetikus farmakofórok (trifenilfoszfín, morfolin, piperazin, illetve *N*-metilpiperazin) hatását vizsgáltuk kutatócsoportunkban (3. ábra).



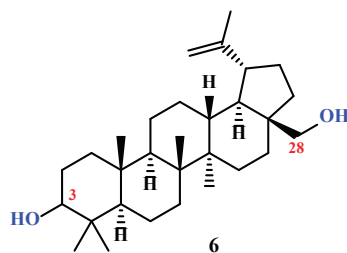
3. ábra. A molekuláris hibridizációhoz kiválasztott szintetikus farmakofor egységek.

2.2.1. Gyógyszerkémiai hibridizáció trifenilfoszfínnal

Kutatócsoportunk tervbe vette foszfortartalmú strukturális egységek kipróbálását is, mint lehetséges farmakofórokat. A választás elsősorban egy ismert, sokoldalú, szerves kémiában használatos reagensre, a trifenilfoszfínnra (TPP) esett. A TPP-től azt reméltük, hogy lipofil karaktere révén, hibrid formában javíthatja a sejtmembrán-permeabilitást, illetve elősegítheti a *Vinca* alkaloidok akkumulációját a sejtben belül.

Tsepaveva és munkatársai a természetes eredetű betulin (6, 4. ábra) TPP-származékainak sorozatát szintetizálták és vizsgálták azok tumorellenes hatását⁹. Kísérleteikben a TPP-t különböző lánc hosszúságú, brómkarbonsavakból létrehozott acil-linkereken keresztül kapcsolták a betulinhoz (6). A szintetizált betulinszármazékok *in vitro* citotoxikus aktivitását vizsgálva több esetben fokozott antiproliferatív hatást tapasztaltak⁹.

Kutatócsoportunk ezen biztató eredmények és egyéb irodalmi analógiák hatására szintén komoly lehetőséget látott a *Vinca* alkaloidok TPP⁺ kationnal történő konjugációjában.

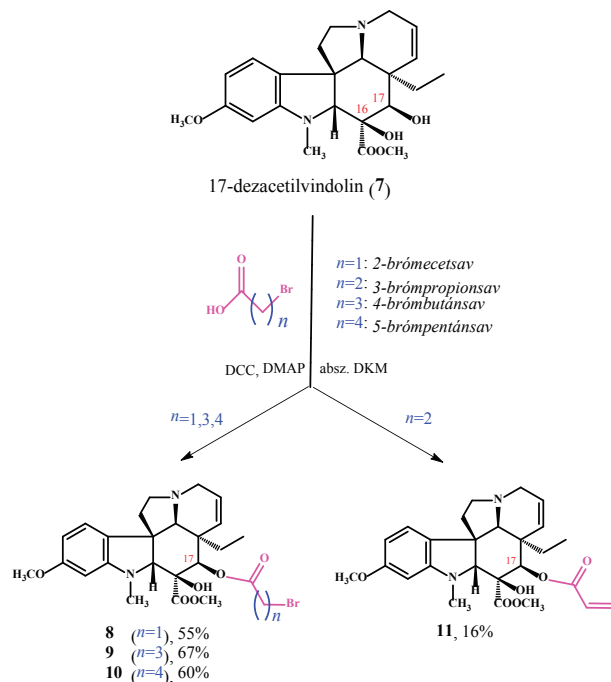


4. ábra. A nyírfafélék (*Betulaceae*) kérgéből izolálható betulin (6) szerkezete.

A hibridek szintézise során továbbra is a vindolinnál (2) indultunk ki. Ennek a monomernek előnye, hogy a dimer alkaloidoknál (pl. 3 és 4) egyszerűbb szerkezetű és stabil, ugyanakkor önmagában nincs daganatellenes hatása. Feltételeztük, hogy az elvégzendő modellreakciók információt adhatnak majd a dimer alkaloidok (3 és 4) várható kémiai viselkedéséről, valamint azt is terveztük megerősíteni, hogy a vindolinnak (2) hibrid formában rákellenes hatása is lehet.

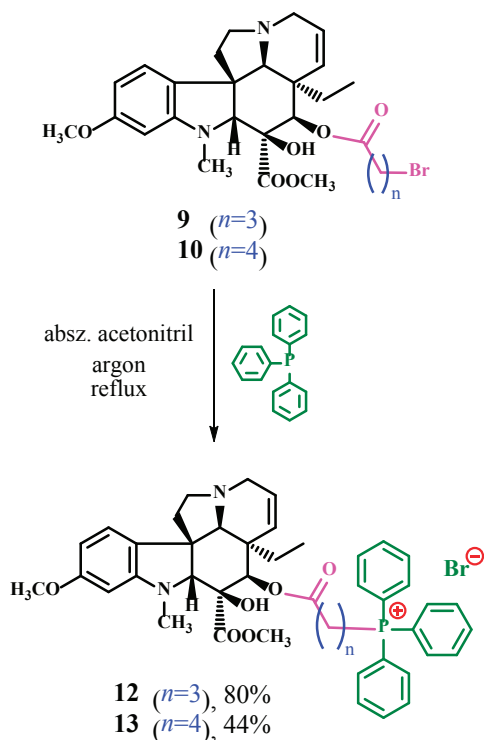
A tervünk az volt, hogy a szintetikus farmakofórok kapcsolását linkerrel keresztül, a vindolin (2) 17-es pozíciójában, 17-dezacetilvindolinból⁸ (7) kiindulva végezzük el. Ez a kiindulási anyag a vindolinnál (2) egy lépésben, egyszerű lúgos hidrolízissel (metanolos közegben forralva, nátrium-karbonáttal), jó termeléssel előállítható⁸.

Következő lépésben a 17-dezacetilvindolint⁸ (7) különböző lánc hosszúságú brómkarbonsavakkal kapcsoltuk (5. ábra). A négy vizsgált esetből háromban a várt konjugátumhoz jutottunk (8-10), míg a 3-brómpropionsavas kapcsolási kísérletben a várt termék telítetlen analogonját (11) kaptuk.



5. ábra. A 17-dezacetilvindolin (7) és a különböző lánc hosszúságú brómkarbonsavak reakciója során kapott termékek (8-11). **DCC**: *N,N'*-diciklohexil-karbodiimid. **DMAP**: 4-dimetilaminopiridin.

A *Steglich-féle észteresítési* reakcióval¹⁰ kapott vindolinszármazékok két képviselőjét (**9** és **10**) már közvetlenül tudtuk kapcsolni trifenilfoszfínnal (**12** és **13**, **6. ábra**). A kiindulási vegyületeket (**9** és **10**) absz. acetonitrilben oldottuk, majd a nagy feleslegű TPP-t (8 ekvivalens) fokozatosan, a reakció lefutását követve adagoltuk a reakcióelegyhez. Megállapítottuk, hogy a TPP felesleg szignifikánsan javította a hozamokat.



6. ábra. A 17-es helyzetben linkerrel ellátott vindolinszármazékokból (**9** és **10**) szintetizált foszfóniumsó szerkezete (**12** és **13**).

2.2.2. Gyógyszerkémiai hibridizáció *N*-heterociklusokkal

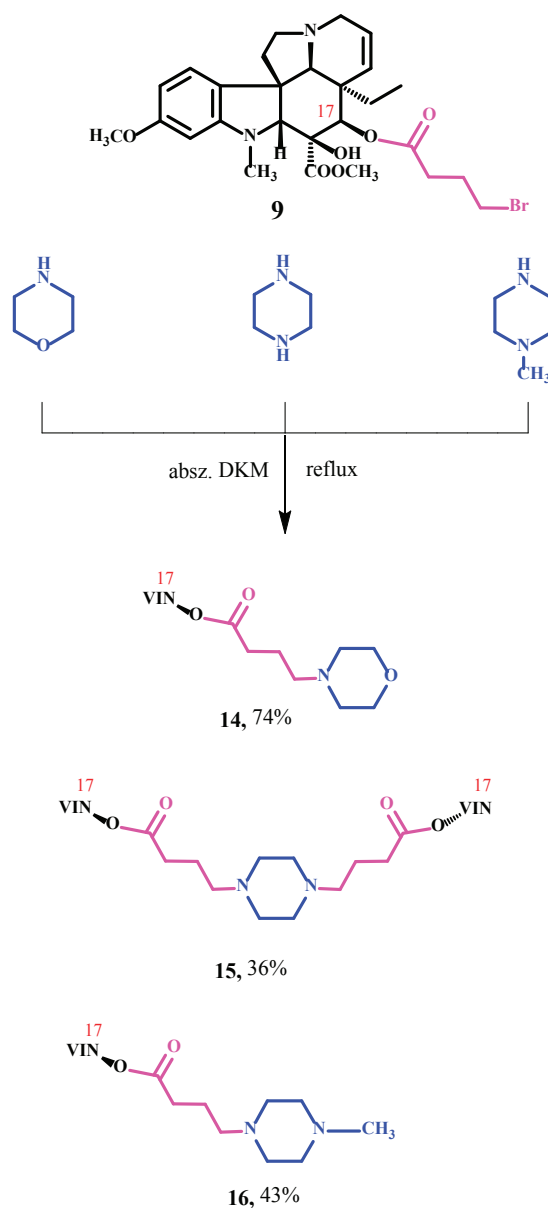
A heterociklusos szerves vegyületek legalább egy, szénatomtól és hidrogénatomtól eltérő atomot tartalmaznak, ezek leggyakrabban *N*, *O* és *S* heteroatomok. Számos képviselőjük gyógyászati szempontból is jelentős, különösen a különböző *N*-heterociklusok. A legjellegzetesebb képviselők közé tartozik a triazol, a morfolin, a piperazin, illetve az *N*-metilpiperazin is. Ezek a strukturális egységek jelentős múltra tekintenek vissza a gyógyszerkutatás területén, származékaik számos terápiás területen hatékonyak bizonyultak.

Az *N*-heterociklusos farmakofórokat (**3. ábra**) széleskörű biológiai aktivitásuk okán szintén érdemesnek tartottuk kipróbálni a *Vinca* alkaloidokkal végrehajtott hibridizációs kísérletekben is.

Elsőként a **morfolinnal** történő kapcsolásokat vizsgáltuk. A reakcióban a modellvegyületként alkalmazott, linkerrel ellátott vindolinszármazékot (**9**) absz. diklórmétánban oldottuk, majd argon atmoszféra alatt beadagoltuk a morfolint, és

a reakcióelegyet 11 órán keresztül forraltuk. Feldolgozás és tisztítás után sikeresen kaptuk a várt hibridet (**14**, **7. ábra**). A **piperazinnal** történő kapcsolás esetében egy olyan dimer termékhez (**15**) jutottunk, ahol a piperazin mindkét nitrogénatomjához hozzákapcsolódott egy-egy linkerrel ellátott vindolin-egység (**7. ábra**). Kísérletet tettünk a csak a piperazin egyik oldalán funkcionáliszt hibrid előállítására, így elvégeztük a reakciót *N*-metilpiperazinnal kiindulva is, ekkor sikeresen jutottunk a várt termékhez (**16**, **7. ábra**).

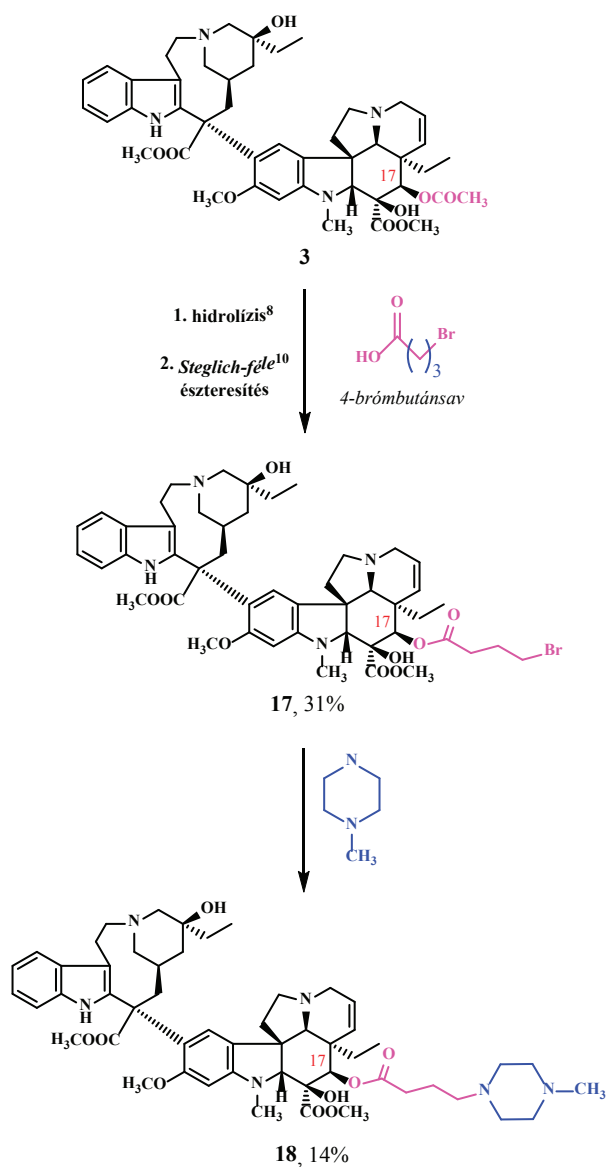
A biológiai vizsgálatok során (NIH, USA) a három, *N*-heterociklussal kapcsolt hibridmolekula (**14-16**) közül a piperazinnal kapcsolt vindolin-dimer (**15**) volt a leghatékonyabb. Ez a származék (**15**) az ötödízis vizsgálatok során is tesztelésre került (ld. **2.4.** fejezet).



7. ábra. A **9** vindolinszármazék és a morfolin, piperazin, illetve *N*-metilpiperazin kapcsolásával kapott hibridek szerkezete (**14-16**). VIN = 17-dezacetilvindolin-egység.

2.3. Gyógyszerkémiai hibridizáció vinblasztinnal (3)

Végül a hibridizációs kísérleteket a természetes dimer alkaloid vinblasztinra (3) is kiterjesztettük, és előállítottunk egy 4-brómbutánsavval észtereszített vinblasztinszármazékot (17), amelyet következő lépésben sikeresen kapcsoltunk *N*-metilpiperazinnal (18) (8. ábra).



8. ábra. A vinblasztin (3) kapcsolási kísérlete *N*-metilpiperazinnal a várt hibridmolekulához (18) vezetett.

2.4. Biológiai eredmények

Munkánk során vizsgáltuk az előállított hibridek *in vitro* daganatellenes hatását is. A tesztelt vindolinszármazékok közül a *National Institutes of Health* (NIH, USA) **egyed- zisú vizsgálatai**¹¹⁻¹⁴ (9 gyakori ráktípus összesen 60 sejtvonal) alapján a legígéretesebb antiproliferatív aktivitással az 5 vindolin-szteroid típusú hibrid, a 12 és 13 foszfóniumsók, illetve a 15 piperazinnal kapcsolt vindolin-dimer rendelkezett, ezért ezeket a NIH ötdózisú vizsgálatoknak is alávetettük

(szintén 60 sejtvonalon). Ez utóbbi tesztelések többek között GI₅₀ értékeket (sejtnövekedést és szaporodást 50%-ban gátló koncentrációk) szolgáltattak. Az ötdózisú mérések¹¹⁻¹⁴ alapján a tesztelt vindolinszármazékok közül a 12 foszfóniumsó volt a leghatékonyabb. A többi vindolinszármazékkal összehasonlítva nemcsak a legalacsonyabb GI₅₀ értéket szolgáltatta a teljes NCI-60 panelen (6,55*10⁻⁸ M a HOP-92 nem-kissejtes tüdőrák sejtvonalon), hanem számos sejtvonalon a referenciaként használt vinblasztin-szulfátnál (3) is nagyobb aktivitást mutatott (1. táblázat).

	3	5	12	13	15
GI₅₀ értékek (μM)					
Nem-kissejtes tüdőrák					
EKVX	11,4	1,70	0,470	0,586	1,44
NCI-H226	25,6	2,07	2,04	1,93	1,73
Melanóma					
SK-MEL-2	0,0223	1,24	0,322	0,279	1,88
SK-MEL-28	11,1	2,17	0,261	0,532	1,40
UACC-257	20,5	2,65	0,240	0,215	1,96
Petefészekrák					
SK-OV-3	4,94	2,04	0,894	0,725	2,07
Veserák					
TK-10	7,15	1,91	1,48	2,82	1,30
UO-31	0,0287	0,997	10,8	12,2	1,10
Mellrák					
T-47D	8,59	1,79	0,192	0,303	1,60

3: vinblasztin-szulfát (referencia)

5: 19-nortesztozsteron-vindolin hibridmolekula

12: trifenilfoszfínnal kapcsolt vindolinszármazék (*n*=3)

13: trifenilfoszfínnal kapcsolt vindolinszármazék (*n*=4)

15: piperazinnal kapcsolt vindolin-dimer

1. táblázat. Az ötdózisú vizsgálatok során kapott GI₅₀ értékek néhány kiemelt sejtvonalon.

Különösen szembetűnő, hogy a 12 a feltüntetett nem-kissejtes tüdőrák (EKVX és NCI-H226), két melanóma (SK-MEL-28 és UACC-257) és egy mellrák (T-47D) sejtvonalon – a 13 foszfóniumsóval együtt – kb. egy nagyságrenddel alacsonyabb GI₅₀ értékeket szolgáltattott, mint a klinikumban is használatos vinblasztin-szulfát (3). Az 5 vindolin-szteroid típusú hibrid, illetve a piperazinnal kapcsolt vindolin-dimer (15) a 12 és 13 vegyületet megközelítő, szintén kiemelkedő daganatellenes aktivitással rendelkezett. Ezek a vegyületek (5 és 15) is számos sejtvonalon (EKVX, NCI-H226, SK-MEL-28, UACC-257, SK-OV-3, TK-10 és T-47D) aktívab- bak voltak a vinblasztin-szulfátnál (3).

3. Összefoglalás

Kísérleteinkkel elsősorban azt a tényt terveztük megerősíteni, hogy a vindolin (2) antiproliferatív hatása molekuláris hibridizációval promotálható, illetve feltételeztük, hogy

hibrid formában a monomer (2) akár a klinikumban használt, de súlyos mellékhatásokkal rendelkező vinblasztin (3) alternatívája is lehet. A biológiai vizsgálatok megerősítettek, hogy megfelelő farmakofór egységekkel kapcsolva (ld. 5, 12 és 13, illetve 15 vegyületek) vindolintartalmú hibridek is viselkedhetnek daganatellenes szerként. Mindez azt sugallja, hogy gyógyszerkémiai hibridizációval lehetőségessé válhat a vindolin (2) bevezetése a rákellenes terápiába.

4. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát és olvadáspontmérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, ¹H és ¹³C NMR, valamint tömegspektrometriai módszerekkel igazoltuk. Az NMR és MS spektrumok felvételét és értékelését a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Osztályának munkatársai végezték. Az előállított vegyületek szintézisét és fizikai jellemzőit korábban már közöltük¹⁵⁻¹⁹.

Hivatkozások

- Noble, R.L.; Beer, C.T.; Cutts, J.H. Role of chance observations in chemotherapy: Vinca rosea. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882-894. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1958.tb54906.x>
- Almagro, L.; Fernández-Perez, F.; Pedreno, M.A. Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: bioproduction and their effect on human health. *Molecules*, **2015**, *20*, 2973-3000. <https://doi.org/10.3390/molecules20022973>
- Himes, R.H. Interactions of the catharanthus (Vinca) alkaloids with tubulin and microtubules. *Pharmacol. Ther.* **1991**, *51*, 257-267. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90081-V](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90081-V)
- Mukhtar, E.; Adhami, V.M.; Mukhtar, H. Targeting Microtubules by Natural Agents for Cancer Therapy. *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 275-284. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0791>
- Meunier, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>
- Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P.M.S.; Dhar, K.L. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 422-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.018>
- Choudhary, S.; Singh, P.K.; Verma, H.; Singh, H.; Silakari, O. Success stories of natural product-based hybrid molecules for multi-factorial diseases. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 62-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.057>
- Passarella, D.; Giardini, A.; Peretto, B.; Fontana, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Ronchi, C.; Cappelletti, G.; Cartelli, D.; Borlak, J.; Danieli, B. Inhibitors of tubulin polymerization: Synthesis and biological evaluation of hybrids of vindoline, anhydrovinblastine and vinorelbine with thiocolchicine, podophyllotoxin and baccatin III. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6269-6285. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.04.025>
- Tsepaveva, O.V.; Nemtarev, A.V.; Abdullin, T.I.; Grigor'eva, L.R.; Kuznetsova, E.V.; Akhmadishina, R.A.; Ziganshina, L.E.; Cong H.H.; Mironov, V.F. Design, Synthesis, and Cancer Cell Growth Inhibitory Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of the Triterpenoid Betulin. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2232-2239. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00105>
- Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524. <https://doi.org/10.1002/anie.197805221>
- Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.H.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
- Alley, M.C.; Scudiero, D.A.; Monks, A.; Hursey, M.L.; Czerwinski, M.J.; Fine, D.L.; Abbott, B.J.; Mayo, J.G.; Shoemaker, R.H.; Boyd, M.R. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 589-601. **PMID:3335022** <https://cancerres.aacrjournals.org/content/48/3/589>
- Shoemaker, R.H.; Monks, A.; Alley, M.C.; Scudiero, D.A.; Fine, D.L.; McLemore, T.L.; Abbott, B.J.; Paull, K.D.; Mayo, J.G.; Boyd, M.R. Development of human tumor cell line panels for use in disease-oriented drug screening. *Prog. Clin. Biol. Res.* **1988**, *276*, 265-286. **PMID:3051021** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3051021/>
- National Institutes of Health, National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, Developmental Therapeutics Program, **2020**. https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm https://dtp.cancer.gov/databases_tools/docs/compare/compare_methodology.htm
- Keglevich, A.**; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis of vinca alkaloid-triphenylphosphine derivatives having potential antitumor effect. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 606-609. Issue 4-6: Proceedings of the 2018 International Conference on Phosphorus Chemistry, ICPC-22. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1550780>
- Keglevich, A.**; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis and in vitro Antitumor Effect of New Vindoline Derivatives Coupled with Triphenylphosphine. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 852-858. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190524083236>
- Keglevich, A.**; Zsiros, V.; Keglevich, P.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Hazai, L. Synthesis and in vitro Antitumor Effect of New Vindoline-Steroid Hybrids. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 959-967. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190614113218>
- Keglevich, A.**; Dányi, L.; Rieder, A.; Horváth, D.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, Jr. Cs.; Latif, A.D.; Hunyadi, A.; Zupkó, I.; Keglevich, P.; Hazai, L. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Vindoline Derivatives Coupled to Natural and Synthetic Pharmacophores. *Molecules*, **2020**, *25*, 1010. <https://doi.org/10.3390/molecules25041010>
- Keglevich, A.** Meténg és rákkutatás. *Élet és Tudomány* LXXIV. évf. ■ 30. szám ■ 2019. július 26. ■ 934-936.

SYNTHESIS OF *VINCA* ALKALOID DERIVATIVES WITH ANTITUMOR ACTIVITY

Our work was focused on the famous *Vinca* alkaloid family¹⁻² (**Fig. 1**). These naturally occurring compounds have an indole-skeleton and they can be isolated from the leaves of *Catharanthus roseus*. From the natural representatives (**1-4**) only vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) have antiproliferative effect, however, these molecules have complex structure and serious side effects, too. Their structures differs with only a single functional group (*N*¹). The two subunits of these dimeric alkaloids are catharanthine (**1**) and vindoline (**2**). Representatives of the natural (**3** and **4**) and semisynthetic dimers of the alkaloid family are still being used in cancer therapy, especially in various lymphomas and leukemia.

Vinca alkaloids exert their anticancer activity by inhibiting the function of microtubules and thus restraining the mitotic (*M*) phase of cell division^{3,4}. These drugs can bind to the tubulin molecules required for the formation of the mitotic spindle, thereby block the dynamics of the microtubules that ultimately inhibits mitosis and leads to cell death.

The demonstrated research project was carried out in the Alkaloid Chemistry Research Group of the Department of Organic Chemistry and Technology, where we were involved in the development of *Vinca* alkaloids and the production of new derivatives. The naturally occurring (**3** and **4**) and semisynthetic dimer derivatives of the *Vinca* family are still being used in the treatment of cancer despite their serious side effects.

In the course of the synthetic work, we used preparative organic chemical methods with due regard for safety considerations. The progress of the reactions and the purity of the products were checked by thin layer chromatography. Purification of the crude products was carried out by preparative thin layer chromatography. Structure identification was achieved by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry (MS). The recording and evaluation of the NMR and MS spectra were performed by the staff of the Spectroscopic Research Department of Gedeon Richter Plc.

We aimed primarily to perform pharmacophore hybridization experiments. The general goal of synthesizing hybrid molecules⁵⁻⁷

was to increase the efficacy (antitumor activity) and / or reduce the side effects by incorporating two or more pharmacophore units into one single molecule.

As a start, we prepared a 19-nortestosterone hemisuccinate – 17-desacetylvindoline hybrid molecule¹⁷ (**5**, **Fig. 2**), which was more active against several tumor cell lines than vinblastine sulfate (**3**) *in vitro* (our cooperation partner was the *National Institutes of Health*, NIH – USA¹¹⁻¹⁴) (**Table 1**).

Henceforward, we studied the molecular hybridization of vindoline (**2**) and synthetic pharmacophores, such as triphenylphosphine, morpholine, piperazine and *N*-methylpiperazine (**Fig. 3**).

First of all, *Steglich-esterification*¹⁰ reactions between bromocarboxylic acids with different alkyl chain lengths and 17-desacetylvindoline⁸ (**7**) resulted in *O*-acylated vindoline derivatives^{15,16} (**8-11**) (**Fig. 5**). Two of these linker-containing bromoalkyl esters (**9** and **10**) could be coupled with triphenylphosphine (**12** and **13**) (**Fig. 6**). The obtained phosphonium salts^{15,16} (**12** and **13**) showed outstanding *in vitro* antitumor activity, even more significant than vinblastine sulfate (**3**) against several cell lines (**Table 1**).

Eventually, we synthesized vindoline hybrid molecules containing different *N*-heterocycles¹⁸ (morpholine, piperazine, and *N*-methylpiperazine) (**Fig. 7**). Among them, the piperazine-linked vindoline-dimer (**15**) was surprisingly more efficient than vinblastine sulfate (**3**) against several cell lines (**Table 1**).

As a summary, we presumed a significant antitumor effect by coupling steroids and synthetic pharmacophores to vindoline (**2**). Several hybrid molecules (**5**, **12** and **13**, **15**) demonstrated promising antitumor effect, and may be considered as promising leads, particularly against certain types of non-small cell lung cancer and melanoma. The results of the *in vitro* biological studies (NIH, USA) confirmed that the antitumor activity of vindoline (**2**) can be promoted and suggest that it is possible to induce vindoline (**2**) to become a real anticancer drug by conjugating it with suitable pharmacophores.

A „nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek” kutatása az ELTE Analitikai Kémiai Tanszékén II. (2012–2020)

CSÖRGEINÉ KURIN Krisztina, SZALAI István és ORBÁN Miklós*

ELTE, TTK Kémiai Intézet, Analitikai Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

Bevezetés

Korábbi beszámolóinkban összefoglaltuk a nemlineáris kémiai dinamika területén 2012-ig végzett kutatásaink motivációját, célját és az elért eredményeinket.¹ A jelen közleményben a 2012-től napjainkig végzett munkáinkról adunk számot. Kutatásaink célja továbbra is az önszerveződő kémiai rendszerekre vonatkozó ismeretek bővítése, tárgya az időben és térben spontán kialakuló koncentráció eloszlás – az oszcilláló kémiai reakciók és a kétdimenziós kémiai struktúrák – előállítása, kialakulásuk molekuláris hátterének tisztázása, a jelenségek modellezése, szimulációja és a megszerzett ismeretek alapján általános összefüggések megállapítása. Eredményeinket az alábbi csoportosításban tárgyaljuk: 1. Oszcilláló kémiai rendszerek új változatainak létrehozása, 2. Kémiai mintázatképződés tervezése és laboratóriumi előállítása, 3. Nemlineáris kémiai reakciók és jelenségek kinetikájával és modellezésével kapcsolatos munkák ismertetése.

1. Új oszcilláló kémiai rendszerek előállítása

Új oszcilláló kémiai rendszerek alatt értjük azokat, amelyek az összetételükben különböznek a már ismertektől, olyan főkomponenst (oxidáló- vagy redukálószer) tartalmaznak, amelyeket eddig reagensként nem alkalmaztak oszcilláló reakciókban. Új variánsnak tekinthetők azok is, amelyekben kiterjesztjük az oszcilláló komponensek számát olyan ionokkal és molekulákkal, amelyek a ma ismert oszcillációs mechanizmusokban közvetlenül részt venni nem képesek, de oszcillációra kényszeríthetők egy primer oszcillátorhoz való kapcsolással. Az oszcilláló kémiai rendszerek döntő többsége csak nyitott üzemmódban (CSTR: Continuously Stirred flow-Through Reactor-ban) működik. Néhányuk félig-zárt és zárt rendszerben is oszcillálhatóvá tehető, az így kialakítottak a laboratóriumi megvalósításuk módszerében számítanak újszerűnek.

1.1. Összetételükben új oszcilláló rendszerek

A mangán kémiáján alapuló oszcillátor család új tagját állítottuk elő. Korábban a mangán oszcillátorokban redukálószerként kizárólag szervesetlen vegyületeket használtak. Előállítottuk azt a mangán variánst, amelyben a redukáló

szubsztrát aminosav. Kimutattuk, hogy a glicin permanganátos oxidációja, speciális feltételek mellett (áramlásos reaktorban, közel semleges pH-n, T=45 °C-on, foszfátionok jelenlétében) oszcillációs kinetika szerint játszódik le.² Oszcillációkat az elegybe merített Pt elektród potenciáljában és az oldatban $\lambda=545$ nm és 418 nm hullámhosszon (a reagens KMnO_4 ill. az autokatalitikus részecskeként funkcionáló oldható Mn(IV) abszorpciós maximumán) mértünk. Modellt javasoltunk az oszcillációs viselkedés értelmezésére. Felhasználva az irodalomban fellelhető kinetikai adatokat és az általunk használt kísérleti paramétereket, sikeresen szimuláltuk mind a nyitott, mind a zárt rendszerben megfigyelt jelenségeket. Megállapítottuk, hogy a glicin helyett threonint vagy aszparaginsavat alkalmazva is fellépnek oszcillációk.

Perborátos oxidáción alapuló oszcilláló reakciókat fejlesztettünk ki. A peroxidegyületek közül a H_2O_2 és a $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ több oszcilláló kémiai rendszer fő komponense, perborátot (NaBO_3) azonban periodikus reakciók előállításához eddig még nem alkalmazták. Kimutattuk, hogy a nátrium perborát, amely lényegesen enyhébb oxidálószer, mint a H_2O_2 és a $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, a peroxid-oszcillátorok alternatív oxidálószer lehet. A $\text{BO}_3^- - \text{S}_2\text{O}_3^{2-} - \text{Cu(II)}$ CSTR rendszerben potenciál (Pt vs Ref) és pH-oszcillációkat, a $\text{BO}_3^- - \text{SCN}^- - \text{Cu(II)}$ zárt rendszerben oszcilláló potenciált és monoton pH csökkenést regisztráltunk. Mechanizmust javasoltunk és szimulációkat végeztünk a kísérletileg megfigyelt dinamikai viselkedés értelmezésére. Meghatároztuk a perborát vizes oldatában jelenlevő specieseloszlás vs pH összefüggést és rámutattunk az oszcillációs pH-n domináns $(\text{HO})_3\text{B}(\text{OOH})^-$ és $(\text{HO})_2\text{B}(\text{OOH})_2^-$ intermedierek meghatározó szerepére az oszcillációk kialakulásában.²⁵

1.2. Indukált oszcillációk generálása kapcsolt egyensúlyi rendszerekben

pH-oszcillátorral, mint ritmusadóval pH-érzékeny fizikai, kémiai és biológiai egyensúlyok vezérelhetők, ezekben periodikus változások indukálhatók. Korábban kimutattuk, hogy redox kémián alapuló oszcillátort sav-bázis jellegű komplex-, vagy csapadékképződési reakcióval kapcsolva lehetővé válik az oszcillációban résztvenni képes elemek és specieszek számának jelentős kiterjesztése, amely új nem-lineáris viselkedési formák megjelenéséhez is vezethet.³

* E-mail: kurin@caesar.elte.hu; iszalai@caesar.elte.hu; orbanm@caesar.elte.hu

Periodikusan változó species eloszlást valósítottunk meg a pH-függő Ni^{2+} és hisztidin (His) közötti lépcsőzetes komplexképződési egyensúly és a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ oszcillátor (BS) kapcsolásával CSTR-ban. A kombinált rendszerben a pH mellett a $[\text{Ni}^{2+}]$, $[\text{NiHis}]^+$ és $[\text{Ni}(\text{His})_2]$ is periodikusan változik: alacsony pH-n ($\text{pH} \sim 4$) a $[\text{Ni}^{2+}]$ maximális, a $[\text{Ni}(\text{His})_2]$ minimális, magas pH-n ($\text{pH} > 7$) a specieseloszlás fordított. A pH-ciklusok által indukált periodikusan változó specieseloszlást három hullámhosszon szimultán mért abszorpciók időbeni változása alapján mutattuk ki. A kapcsolt rendszer dinamikai viselkedését szimuláltuk, felhasználva a BS oszcillátor mechanizmusát leíró sebességi egyenleteket és a komplex egyensúlyt jellemző paramétereket.⁴

Indukált oszcillációk kialakulásának újabb lehetőségét figyeltük meg a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ pH-oszcillátor és a Co(II)-hisztidin komplex kapcsolásával. Az összetett rendszerben a pH periodikus változását a kobaltion oxidációs számának +2 és +3 közötti oszcillációja kíséri. A Co(III)-komplex ciklusonkénti megjelenését és eltűnését a rá jellemző hullámhosszon mért fényabszorpció időbeni változása alapján követtük. A jelenséget a SO_3^{2-} kettős szerepével magyaráztuk: bromátos oxidációja fenntartja a pH-oszcillációt és jelenléte indukálja a központi Co(II) ionnak a savas közegben is rendkívül stabilis Co(III)-kelattá történő oxidációját.⁵

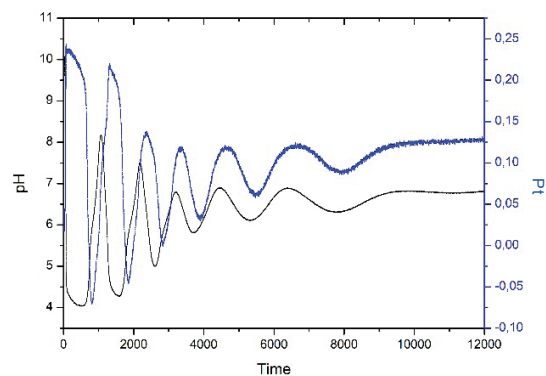
A $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ pH-oszcillátorba pH-érzékeny hidrogélt helyezve a pH-oszcilláció a gélfelület adszorpció-deszorpciók képességének periodikus változását idézte elő, ami ezüst-nanorészecskék reverzibilis megkötésének és deszorpciójának mérésével volt követhető. A jelenség példa arra, hogy egy primer oszcillátor a hozzákapcsolt rendszerben nemcsak kémiai, hanem fizikai tulajdonság ritmikus változását is indukálni képes.⁶

1.3. Előállításuk módszerében új oszcilláló rendszerek: CSTR oszcillátorok átalakítása zárt rendszerben is működő formába

Az összes ismert pH-oszcillátort (25 rendszer) áramlásos reaktorban fedezték fel. A CSTR rendszerrel kísérletileg lényegesen egyszerűbb elrendezésű zárt rendszerű pH-oszcillátorok kifejlesztésének igénye a gyakorlati alkalmazhatóságukkal kapcsolatban merült fel. Korábbi publikációnkban módszert javasoltunk CSTR oszcillátorok átalakítására zárt rendszerben is működő formába.⁷ Ez úgy volt megvalósítható, hogy a pH-oszcilláció 1-1 ciklusában teljesen elreagált komponens nem külső forrásból (betáplálással), hanem a reaktorban folyamatosan generáltuk a reakcióedényben előzetesen elkészített, a reagenssel telített gélből történő kioldással. Megvalósítottuk a felhasználhatóság szempontjából legígéretesebb $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ CSTR oszcillátor átalakítását. A szulfít folyamatos pótlását szilikagélből való kioldással oldottuk meg. Oszcillációkat a gélréteg feletti kevert bromátion-oldatban mértünk. A géltáplált reaktor több órán át (5-6 óra), $t=50-60$ perc periódus idővel, $\Delta\text{pH} \sim 3$ amplitúdóval működött. A zárt rendszerű változat előállításának közbülső lépéseként létrehoztuk a félig-zárt formát, amely

a szulfitoldatnak a reakcióedénybe lévő bromátion oldatba történő lassú és egyenletes bevezetésével volt elérhető. A félig-zárt rendszerben, bizonyos paramétereknél, a pH 24 órán keresztül, fél-órás periódusidővel, ciklusonként ΔpH 3 egységgel változott úgy, hogy az össztérfogat csak kb 1 cm^3 -rel nőtt óránként. (Az itt alkalmazott betáplálási sebességből becsülhető a zárt változathoz szükséges kioldódási sebesség, amely variálható a gélben tárolt reagens koncentrációjával, a gélréteg vastagságával, a hőmérséklettel és a keverési sebességgel). Elvégeztük a kísérleti eredményeket szimuláló modellszámításokat, felhasználva az irodalmi sebességi együtthatókat és a kísérleteinkben használt paramétereket. A 6 lépést tartalmazó modellel a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ oszcillátor CSTR, félig-zárt és a zárt kivitelezésű változatának dinamikai viselkedése közel kvantitatíve leírható.⁸

A Cu(II)-katalizált $\text{S}_2\text{O}_8^{2-} - \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ összetételű CSTR oszcillátort félig-zárt és zárt konfigurációjú reaktorban működő formába alakítottuk. Ez a rendszer nem pH-oszcillátorként, hanem savas közegben működő, gyökös mechanizmus szerint lejátszódó, ΔpH maximum 0,3 amplitúdójú CSTR oszcillátorként volt ismert. Újabb megfigyeléseink szerint a CSTR-ben rekord nagyságú pH-oszcillációk jelentkeznek (ΔpH 4-5), ha a reaktorba bevezetett elegyhez NH_4OH -ot is adunk. A módosított összetételű CSTR rendszert is sikerült félig-zárt és zárt konfigurációban működtetni. Jelenleg keressük a nagy amplitúdójú pH-oszcillációk megjelenésének kémiai magyarázatát. A zárt rendszerben mért pH-oszcillációkat az 1. ábrán mutatjuk be.



1. ábra. pH- és potenciáloszcillációk a Cu(II)-katalizált $\text{S}_2\text{O}_8^{2-} - \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ zárt rendszerben

2. Térben periodikus strukturák laboratóriumi előállítása

2.1. Kalcium hullámok előállítása

Az indukált oszcillációk tervezésére javasolt módszerünket³ alkalmaztuk indukált térbeni struktúra, kalcium hullámok előállítására. A Ca(II)-ionok koncentrációja a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ pH-oszcillátor (BSF) és a $\text{Ca}^{2+} + \text{EDTE}$ egyensúly kombinációjában, CSTR-ben, az oszcillátor frekvenciájával oszcillál.⁹ A két modulnak egy-oldalról táplált géltreaktorban (OSFR: One-Side Fed Reactor) történő összekapcsolásával a gélben (agaróz mátrixban) új-típusú periodikus jelenség kialakulását figyeltük meg: a Ca^{2+} és EDTE közötti

egyensúlyi reakció követi a pH változását és a kialakuló pH-mintázatra szuperponálódik a Ca(II)ionok mintázata. Azokon a helyeken, ahol savas térbeni állapot uralkodik, a Ca^{2+} -ionok szabad (aqua-komplex) formában vannak jelen, míg a nagyobb pH-jú területeken az EDTE-hez kötődnek. Ez a mechanizmus kalcium hullámok és mintázatok létrejöttéhez vezet. A Ca^{2+} -ionok EDTE egyensúlyi reakció jelenlétében stacionárius jellegű mintázatok is kialakulhatnak, ami azzal magyarázható, hogy a pH-mintázatot adó alaprendszer dinamikai viselkedése jelentősen megváltozik a jelenlévő pH-érzékeny egyensúlyi folyamat által okozott visszacsatolás miatt. A Ca(II)ionokat szabályos alakzatban tartalmazó reakció-diffúzió mintázatok (RD struktúrákat) eddig csak biológiai rendszerekben figyelték meg. Eredményünk a kémiai rendszerekben kísérletileg előállított Ca(II)ion mintázat első példájaként szolgál¹⁰

2.2. Kémiai hullámok a minimális bromát-oszcillátorokban

A minimális bromát oszcillátorok (BrO_3^- -Br-katalizátor) a legegyszerűbb olyan oszcilláló rendszerek, amelyek a bromátion és a bromidion közötti autokatalitikus reakción alapulnak. A bromátoszcillátorok számos képviselőjéről ismert, hogy reakció-diffúzió mintázatok kialakítására alkalmasak. Az egy-oldalról táplált gélreaktorban végzett kísérleteinkkel igazoltuk, hogy ilyen jelenségek a minimális variánsokban is megfigyelhetők. A térbeni dinamikai jelenségekben a gél és környezete között zajló diffúziós anyagcsere karakterisztikus ideje fontos szerepet játszik. Megmutattuk, hogy a feroin-katalizált rendszernek a cérium- és mangán-katalizálnál összetettebb mechanizmusa segíti az RD-mintázatok kialakulását. Kísérleti megfigyeléseink értelmezéséhez eredményes numerikus szimulációkat is végeztünk.¹¹

2.3. Stacionárius struktúra (Turing mintázat) kifejlesztése a BrO_3^- - SO_3^{2-} - $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ rendszerben

A kétszubsztrátos pH-oszcillátorok (kevert Landolt rendszerek) OSFR-ben történő viselkedését tanulmányozva kimértük a BrO_3^- - SO_3^{2-} - $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ rendszer nem-egyensúlyi fázisdiagramját a negatív visszacsatolást biztosító ferrocianid betáplálási koncentrációjának függvényében és a reakció-diffúzió rendszer környezeteként szolgáló gélben különböző dinamikai jelenségeket figyeltünk meg. Kis ferrocianid koncentrációknál az autokatalitikus rendszerekre jellemző térbeni bistabilitás kialakulását, illetve a két stabil állapotot összekötő mozgó front megjelenését, egy kritikus ferrocianid koncentráció felett – az autokatalitikus species H^+ eltávolítása céljából Na-poliakrilátot adva – Turing szerkezet kifejlesztését tapasztaltuk.¹²

2.4. Reakció-diffúzió mintázatok létrehozása keresztirányú koncentrációgradiensek jelenlétében

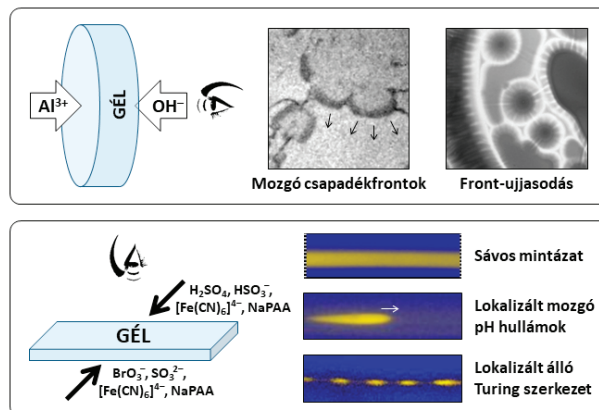
RD-mintázatok nemcsak OSFR-ben, hanem olyan reaktorokban is kialakíthatunk, amelyekben a reaktánsokat a reakció közegeként szolgáló gél átellenes oldalain, állandó

összetételű oldatokat tartalmazó tartályokból tápláljuk be. Ekkor a reakciók a keresztirányú koncentráció gradiensek által meghatározott térrészben lokalizálódnak, így lehetőség nyílik a gradiensek irányából, vagy azokra merőlegesen tanulmányozni a mintázatképződést. A kétoldalas betáplálás (TSFR: Two-Side Fed Reactor) fő előnye, hogy így kivételesen jól kontrollálhatók és hangolhatók az előállított RD-jelenségek, ráadásul, érdekes dinamikai viselkedésformákat hozhatunk létre kevésbé komplex kinetikájú reakciókkal is. Ezt a reaktorkonfigurációt alkalmaztuk az $\text{Al}(\text{OH})_3$ csapadék rendszerben. Az Al^{3+} és OH^- -ionokból keletkező $\text{Al}(\text{OH})_3$ csapadékot, amely az OH^- -ionok feleslegében visszaoldódásra képes, a kezdetben üres gélben képeztük (az egyik oldalról az Al^{3+} -ionokat, a másikkól a OH^- -ionokat tápláltuk be). Az Al^{3+} -peremkoncentrációtól függően, időben periodikus tranziens csapadékleválás-olddás ciklusokat és cellás frontinstabilitásokat figyeltünk meg.¹³

A H^+ -autokatalizisre épülő Landolt-típusú oszcillátorokkal tetszőleges ideig fenntartható lokalizált pH-hullámokat sikerült előállítani. Ezzel a kémiai rendszerrel kimutattuk, hogy polielektrolit jelenlétében a gradienseknek köszönhető sávos struktúra kombinálható a Turing-típusú mintázatképződéssel. A létrehozott pöttyös stacionárius mintázat nem terjed ki a gél egészére, hanem annak egy meghatározott zónájában lokalizálódik.¹⁴ A természetben előforduló mintázatképződési folyamatok jelentős része koncentrációgradienshez kötődik. Az ilyen RD-struktúrák kialakulását a Wolpert nevéhez fűződő mintázatképződési koncepció modellezi.¹⁵

2.5. Reakció-diffúzió jelenségek előállítása zárt kétrétegű gélreaktorban

Két azonos méretű, különböző reaktánsokkal feltöltött géldarab összeillesztésével kialakított zárt rendszerben is előállítottunk keresztirányú koncentrációgradienseknél fellépő RD-jelenségeket. Az ilyen elrendezésben állandó betáplálás híján a koncentrációgradiensek időben folyamatosan változnak, ezért az itt jelentkező dinamikai viselkedésformák is csak tranziensek lehetnek.



2. ábra. Keresztirányú koncentrációgradiensek létrehozása és a megfigyelt mintázatok az $\text{Al}(\text{OH})_3$ csapadék rendszerben és a BSF oszcillátorban, TSFR-ben

Tanulmányoztuk reakció-diffúzió frontok terjedését H^+ -autokatalízis reakciókban és megállapítottuk egy H^+ -elvonó reakció (negatív visszacsatolás) a reakciózóna lokalizálódását és felhasadását okozza.¹⁶ A zárt gélreaktorban, a CDIMA reakcióval (klórdioxid-jód-malonsav-polivinilalkohol) sikerült hullámokat és kvázi-stacionárius (30-40 percig fennmaradó) mintázatokat létrehozunk.¹⁷ Ez a reaktortípus különösen alkalmas demonstrációs célokra: összeállítása nem igényel speciális felszerelést, számos egzotikus térbeni jelenség (pl. hullámok és hexagonális elrendezésű pöttyök kölcsönhatása, vagy struktúrákban kémiai módosítással kiváltott hullámhossz növekedés) is tanulmányozható.

A reakció-diffúzió rendszerek vizsgálatára vonatkozó kutatómunkánkat 2020-ban új reaktor típus tervezésével és tesztelésével folytattuk.²⁶

3. Nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek modellezése és szimulációja

A kétszubsztrátos pH-oszcillátorok CSTR-ben mutatott dinamikáját leíró Rábai-féle modellt¹⁸ módosítottuk olyan formába, amely nyitott-, félig-zárt és zárt-konfigurációjú pH-oszcillátorok viselkedésének leírására is alkalmas.¹⁹

A kétszubsztrátos pH-oszcillátorok legfontosabb részreakciójának, az oxidálószer és szulfition autokatalitikus reakció három variánsának (oxidálószer: IO_3^- , BrO_3^- és H_2O_2) jellegzetességeit tanulmányozva meghatároztuk a pH vs idő görbék alakját befolyásoló paramétereket.²⁰

Az OSFR-ben előállítható reakció-diffúzió szerkezetek létrejöttének elméleti alapjait numerikusan vizsgálva megállapítottuk, hogy a köbös autokatalízissel lejátszódó $A + 2B = 3B$ reakcióval leírható kémiai folyamat, OSFR-ben vezetve, RD-típusú stacionárius mintázat kialakulását eredményezi, ha a B diffúziósebessége több mint kétszer nagyobb, mint az A diffúziója.²¹

Numerikus szimulációkkal részletesen elemeztük a reakciózónaként funkcionáló gél vastagságának a kialakuló dinamikai viselkedésmódra gyakorolt hatását, amit kísérletekben csak körülményesen, nem elég finom felbontásban tudunk megtenni. Szimulálva a kétszubsztrátos pH-oszcillátor modell viselkedését az OSFR-re jellemző paraméterek mellett egyértelmű, hogy a kialakuló állapot függ az alkalmazott gélvastagságtól. Azonos körülmények között változtatva a gél vastagságát, előbb térbeni bistabilitás, növelésével oszcillációk, majd komplex formák jelennek meg. Szimulációk szerint – és kísérletileg is – az autokatalitikus speciesz reverzibilis megkötése esetén stacionárius mintázat alakul ki.²²

A pH-oszcillátorokkal és a reakció-diffúzió struktúrák előállításával kapcsolatos eredményeink elismerésének tartjuk, hogy – főszerkesztői meghívásra – két cikkünk jelenthetett meg a magas hatástényezőjű (i.f. ~24) *Accounts of Chemical Research* folyóiratban „pH-Regulated Chemical Oscillators”²³ és „Designing Stationary Reaction-Diffusion Patterns in

pH-Activated Systems”²⁴ címmel. Az itt közölt cikkek főként a szerzők saját munkáján és eredményein alapuló összefoglalók, de utalnak a témában más kutatók által eddig elért eredményekre és a témakör jövőbeni perspektívájára is. Az egyik „Account” cikkünk az összes ma ismert pH-oszcillátort (24 rendszert) kategorizálja, az alaptípusok működésére általános vázmechanizmust javasol, tárgyalja a tudományos és technikai célú alkalmazásukat. A másik közlemény a szerzők által kifejlesztett módszert tárgyalja, amellyel reakció-diffúzió struktúrák laboratóriumi előállítását tervezhető.

Összefoglalás

A 2012 és 2020 között végzett kutatómunkánk során olyan új kémiai rendszereket terveztünk, állítottunk elő és tanulmányoztunk, amelyekben időben és/vagy térben spontán lejátszódó önszerveződés – koncentráció oszcilláció, vagy periodikus reakció-diffúzió szerkezet kialakulása – figyelhető meg. Az új rendszereink összetételükben vagy az alkalmazott reaktor típusában különböznek a korábban ismertektől. Kimutattuk, hogy az oszcilláló rendszerekben eddig még nem alkalmazott reakció-típus, az aminosavak $KMnO_4$ -os oxidációja, áramlásos reaktorban oszcillációs kinetikával is lejátszódhat. Előállítottuk a perborátos oxidáción alapuló oszcilláló kémiai rendszerek első két képviselőjét. Mechanizmust javasoltunk és szimulációkat végeztünk a dinamikai viselkedésük leírására. Új dinamikai jelenségeket – oszcilláló specieloszlást a Ni^{2+} + hisztidin közötti lépcsőzetes komplexképzési reakcióban és periodikus váltakozást a Co (hisztidin)₂ komplex központi ionjának oxidációs számában – indukáltunk pH-oszcillátor és a céliót tartalmazó pH-érzékeny egyensúlyi reakció kapcsolásával kialakított összetett rendszerekben. Nyitott rendszerben működő pH-oszcillátorokat zárt rendszerűvé alakítottuk, amely elrendezés a pH-oszcillátorok alkalmazásában előnyösebb az áramlásos változatnál. Változatos formájú mozgó és stacionárius reakció-diffúzió szerkezetek kifejlesztését valósítottuk meg egy- és kétoldalról táplált gélreaktorokban Landolt típusú reakciót, minimális bromát oszcillátort, pH-oszcillátort és csapadékos reakciót alkalmazva. Az előállított időben és térben periodikus új rendszerek és a kapcsolódó alrendszerek dinamikáját részletesen tanulmányoztuk, kémiai hátterüket elemeztük, mechanizmusukat tisztáztuk és elvégeztük a dinamikai viselkedésüket leíró szimulációkat.

Köszönetnyilvánítás

A kutatómunkánkban való jelentős közreműködésükért a szerzők köszönetüket fejezik ki külföldi kooperációs partnereinknek, I. R. Epstein professzornak (Brandeis University, Waltham, MA, USA), P. De Kepper professzornak (CNRS Bordeaux, Franciaország) és a doktori vagy szaklaboratóriumi munkájukat kutatócsoportunkban végzett hallgatóknak (Horváth Viktor, Poros Eszter, Molnár István, Dúzs Brigitta, Csepiova Julianna, Nagyvárad Eszter). Kutatásainkhoz anyagi támogatást a 100891 sz. OTKA pályázat, és a 119360 sz. NKFI pályázat biztosította.

Hivatkozások

- Csörgeiné Kurin K.; Szalai I.; Orbán M.: „A nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek kutatása az ELTE Analitikai Kémiai Tanszékén”. *Magy. Kém. Foly.* 2012, 118, 46-54.
- Poros E.; Kurin-Csörgei K.; Szalai I.; Orbán M.: „Oscillations in the permanganate oxidation of glycine in a stirred flow reactor”. *J. Phys. Chem. A*, 2013, 117, 9023-9027.
<https://doi.org/10.1021/jp4071345>
- Kurin-Csörgei K.; Epstein I. R.; Orbán M.: „Systematic design of chemical oscillators using complexation and precipitation equilibria”. *Nature*, 2005, 433, 139-142.
<https://doi.org/10.1038/nature03214>
- Poros E.; Kurin-Csörgei K.; Szalai I.; Horvath V.; Orbán M.: „Periodic changes in the distribution of species observed in the Ni – Histidine equilibrium coupled to the $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ pH-oscillator”. *J. Phys. Chem. A*, 2014, 118, 6749-6756.
<https://doi.org/10.1021/jp504902v>
- Kurin-Csörgei K.; Poros E.; Cseplova J.; Orbán M.: „Periodic changes in the oxidation states of the center ion in the cobalt – histidine complex induced in the $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ pH-oscillator”. *Chaos*, 2018, 28, 053114.
<https://doi.org/10.1063/1.5024461>
- Jang J. H.; Orbán M.; Wang, S.; Huh, D.S.: „Absorption-desorption oscillations of nanoparticles on a honeycomb patterned pH-responsive hydrogel surface in a closed reaction system”. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014, 16, 25296-25305.
<https://doi.org/10.1039/C4CP03083D>
- Poros E.; Horvath V.; Kurin-Csörgei K.; Epstein I. R.; Orbán M.: „Generation of pH-oscillations in closed chemical systems: Method and applications.” *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 7174-7179.
<https://doi.org/10.1021/ja2010835>
- Poros E.; Kurin-Csörgei K.; Szalai I.; Rabai Gy.; Orbán M.: „pH-Oscillations in the bromate – sulfite reaction in semibatch and gel-fed batch reaction”. *Chaos*, 2015, 25, 064602.
<https://doi.org/10.1063/1.4921176>
- Kurin-Csörgei K.; Epstein I. R.; Orbán M.: „Periodic pulses of calcium ions in a chemical system”. *J. Phys. Chem. A*, 2006, 110, 7588-7592.
<https://doi.org/10.1021/jp0625311>
- Molnár I.; Kurin-Csörgei K.; Orbán M.; Szalai I.: „Generation of spatiotemporal calcium patterns by coupling a pH-oscillator to a complexation equilibrium”. *Chem. Commun.* 2014, 50, 4158-4160.
<https://doi.org/10.1039/C4CC00199K>
- Molnár I.; Kurin-Csörgei K.; Szalai I.: „Spatiotemporal dynamics of minimal bromate oscillators in an open one-side-fed reactor”. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018, 20, 13851-13857.
<https://doi.org/10.1039/C8CP01953C>
- Szalai I.: „Spatiotemporal behavior induced by differential diffusion in Landolt systems”. *J. Phys. Chem. A*, 2014, 118, 10699-10705.
<https://doi.org/10.1021/jp508836p>
- Duzs B.; Lagzi I.; Szalai I.: „Propagating fronts and morphological instabilities in a precipitation reaction”. *Langmuir*, 2014, 30, 5460-5465.
<https://doi.org/10.1021/la500707b>
- Duzs B.; Szalai I.: „Design of localized spatiotemporal pH patterns by means of antagonistic chemical gradients”. *RSC Advances*, 2018, 8, 41756-41761.
<https://doi.org/10.1039/C8RA08028C>
- Wolpert L.: „Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation”, *J. Theor. Biol.* 1969, 25(1), 1-47.
<https://doi.org/10.1007/BFb0070164>
- Duzs B.; Szalai I.: „Front dynamics of pH-oscillators with initially separated reactants”. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2018, 123:2, 335-349.
<https://doi.org/10.1007/s11144-017-1329-1>
- Duzs B.; De Kepper P.; Szalai I.: „Turing patterns and waves in closed two-layer gel reactions”. *ACS Omega*, 4:7p, 2019, 3213-3219.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02997>
- Rabai Gy.: „Modeling and designing of pH-controlled bistability, oscillations and chaos in a continuous-flow stirred tank reactor”. *ACH Models Chem.* 1998, 135, 381-392.
- Szalai I.; Kurin-Csörgei K.; Orbán M.: „Modeling pH-oscillators in open, semibatch and batch reactors”. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2012, 106, 257-266.
<https://doi.org/10.1007/s11144-012-0468-7>
- Molnár I.; Takacs N.; Kurin-Csörgei K.; Orbán M.; Szalai I.: „Some general features in the autocatalytic reaction between sulfite ion and different oxidants”. *Intern. J. Chem. Kinet.* 2013, 45, 462-468.
<https://doi.org/10.1002/kin.20782>
- Szalai I.: „Linear diffusive feed approach to explaining long range activation induced oscillations”. *React. Kinet. Mech. Catal.* 2014, 111, 431-432.
<https://doi.org/10.1007/s11144-013-0665-z>
- Szalai I.; Horvath J. De Kepper P.: „Contribution to an effective design method for stationary reaction-diffusion patterns”. *Chaos*, 2015, 26(6), 064311.
<https://doi.org/10.1063/1.4921721>
- Orbán M., Kurin-Csörgei K. Epstein I. R.: „pH-Regulated chemical oscillators”. *Acc. Chem. Res.* 2015, 48(3), 593-601.
<https://doi.org/10.1021/ar5004237>
- Horvath J., Szalai I., De Kepper P.: „Designing stationary reaction-diffusion patterns in self-activated systems”. *Acc. Chem. Res.* 2018, 51(12), 3183-3190.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00441>
- Kurin-Csörgei K., Poros-Tarcali E., Molnár I., Orbán M., Szalai I.: „Chemical oscillations with sodium perborate as oxidant”. *Front. Chem.* 2020, 8, 889-897.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.561788>
- Düzs B., Szalai I.: „A simple hydrogel device with flow-through channels to maintain dissipative non-equilibrium phenomena”. *Comm. Chem.* 2020, 3, 1-6.
<https://doi.org/10.1038/s42004-020-00420-y>

Research on “the phenomena of nonlinear chemical dynamics” at the Department of Analytical Chemistry, Eötvös University, II. (2012 – 2020)

In an earlier paper published in this journal in 2012 we gave a concise account about our research activity pursued on the field of “nonlinear chemical dynamics” for about four decades (1972 – 2011) at the Department of Analytical Chemistry, Eötvös University. This research aimed at producing, analysing and characterising chemical systems which are capable of undergoing spontaneous self-organisations in time and/or space, giving rise to appearance of nonlinear phenomena, like concentration oscillations in stirred solution or formation of periodic patterns if the reaction takes place a thin solution layer or in a gel matrix. The most important outcomes of our research prior to 2011 were the discovery of several families of the oscillatory reactions with numerous members in each group and observation of various moving and stationary reaction-diffusion (RD) structures.

During the time period between 2012 and 2020 we continued working on the same project and further information was collected about the self-assemblies that can arise in autonomous chemical systems. Our final goal was (and it still is) to establish general rules and laws that govern and fully explain the rhythmic chemical phenomena. Our research was focused on the following subjects: to seek after new versions of oscillating reactions that, in certain aspects (e.g. composition, applied reactor configuration, dynamics,..) differ from those discovered previously; to invent and use gel reactors for producing novel periodic spatial structures; to perform model calculations and simulations to describe, explain or to predict nonlinear phenomena that can occur in chemical systems under out-of-equilibrium conditions.

We succeeded in extending the number and variety of the oscillatory chemical reactions with two subgroups. Within the manganese chemistry based oscillators only inorganic compounds were used earlier as reductant. We showed that some amino acids (glycine, threonine, aspartic acid) can also play the role of substrate in permanganate oscillators. The KMnO_4 oxidation of glycine was demonstrated to take place with oscillatory kinetics if the reaction is run in flow reactor at $T=45\text{ }^\circ\text{C}$ in presence of PO_4^{3-} ions. At near neutral pHs sustained oscillations were recorded in the potential of a Pt electrode and in the light absorbance at the wavelengths characteristic for following the autocatalytic species, the soluble $[\text{Mn(IV)}]$ and the reagent $[\text{MnO}_4^-]$ in time. Mechanism and a simple model were suggested which qualitatively explain the experimental observations in batch and in flow systems.

The peroxy compounds H_2O_2 and $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ represent one of the key constituents in many chemical oscillators. It was proven that sodium perborate (NaBO_3) which is a mild oxidant compared to the more effective H_2O_2 and $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ can also act as alternative oxidizing agent in bringing about oscillations in chemical systems. We were successful with developing two perborate oscillators by substitution of H_2O_2 with NaBO_3 in the Cu(II)-catalysed $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ and $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{SCN}^-$ reactions. The $\text{BO}_3^- - \text{S}_2\text{O}_3^{2-} - \text{Cu(II)}$ system oscillates only in flow (Pt and pH), the $\text{BO}_3^- - \text{SCN}^- - \text{Cu(II)}$ does only in batch at $\text{pH}>9-10$. Mechanism was proposed, in which the role of intermediates $(\text{HO})_3\text{B}(\text{OOH})^-$ and $(\text{HO})_2\text{B}(\text{OOH})_2$ that are dominant species at the oscillatory pHs was pointed out. In spite of the significant difference in the oxidation power of H_2O_2 and NaBO_3 we assume that non-linearity originates from the peroxy group present in both oxidants, therefore the set of reactions which produces the oscillatory dynamics may be similar or even identical in the BO_3^- and H_2O_2 oscillators. In the repertoire of liquid phase oscillators these systems can be considered to be borate-mediated peroxide oscillators.

Induced oscillations were generated in combined systems comprising of the $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-}$ pH-oscillator coupled to pH-dependent complex formation between histidine and Ni^{2+} or Co^{2+} ions. The primary oscillator which operates between pH 3 and 7 was proven to be capable of forcing these pH-sensitive equilibria to alternate periodically between the unreacted and the fully complexed states. The repetitive interconversions gave rise to two additional nonlinear phenomena, the oscillatory distribution of species $[\text{Ni}^{2+}]$, $[\text{NiHis}^+]$ and $[\text{Ni}(\text{His})_2]$ formed at various pHs and resulted in periodic changes of the oxidation number of the central Co-ion in the Co-chelate between +2 and +3 with the frequency of the pH-oscillations. Rhythmic phenomenon was induced in physical property as well. With our contribution oscillatory adsorption-desorption of Ag-nanoparticles on the surface of a specially fabricated pH-responsive hydrogel film was shown to occur when it was immersed in the FIS pH-oscillator.

All oscillators known up to date were discovered in a CSTR. In some suggested practical applications (e.g. construction of pulsating drug delivery device, molecular motors,..) batch pH-oscillator would be preferred to use. With our earlier proposed method we transformed three CSTR pH-oscillators to the form which functioned under closed experimental conditions. Recently, we added two more members, the $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{H}^+$ and the Cu(II)-catalysed $\text{S}_2\text{O}_8^{2-} - \text{S}_2\text{O}_3^{2-} - \text{NH}_4\text{OH}$ systems to the group of the batch-like pH-oscillators. In this configuration a beaker equipped with a combined glass electrode served as reactor, which contained the solution mixture of oxidant BrO_3^- and H^+ or $\text{S}_2\text{O}_8^{2-} - \text{NH}_4\text{OH} - \text{Cu(II)}$ in stoichiometric excess and the reductants SO_3^{2-} and $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ consumed during a pH-oscillatory cycle was ensured by dissolution from a silica gel layer prepared previously in the beaker in presence of high concentration of the reductant. The semibatch version of the two oscillators (here the reductants were introduced to the solution of the oxidant with very slow and uniform rate) which represent an intermediate oscillatory state between the flow and batch systems, was also produced and used for prediction of the optimum conditions required for the gel-fed reactor to operate. Model calculations were done to describe the oscillatory behavior observed in batch, semibatch and flow systems.

Wide variety of spatiotemporal patterns were generated using different type of reactor configurations and chemical systems in which nonlinearity is involved.

We have shown that sustained spatiotemporal pH and calcium patterns can be produced by coupling two modules, the bromate-sulfite-ferrocyanide pH-oscillator and the pH-sensitive complexation of Ca^{2+} by ethylenediaminetetraacetate. In the coupled system, we observed stabilization of localized spots that indicates that the feedback of the CaEDTA equilibrium slows down the effective diffusivity of hydrogen ions, most likely due to a possible interaction of CaEDTA with the agarose matrix. Our results emphasize the importance of interaction between the two coupled subsystems.

Minimal bromate oscillators represent the simplest version of the oscillatory reactions based on the chemistry of the oxybromine species. We presented numerical and experimental evidence of the existence of reaction-diffusion waves in the ferroin catalyzed minimal bromate oscillator. The wave dynamics depends not only on the characteristic chemical time scales but also on those of the diffusive matter exchange which occurs between the reaction-diffusion medium and its environment. We have shown that the extended reactivity of the ferroin catalyst compared to the Ce(IV) towards the oxybromine species plays an essential role in the observed phenomena.

The spatiotemporal dynamics of the Landolt-type pH oscillators have been explored with initially separated reagents in space. The generic Rabai model of the pH-oscillators predicts the formation of an asymmetric acidic domain at the interface of the two zones loaded by different sets of chemicals. This asymmetry is caused by the initial conditions rather than the difference in the diffusivities of the components. As the influence of the negative feedback process increases, this acidic zone becomes localized around the interface. At some point, the acidic zone bifurcates, a less acidic zone separates and starts to move forward to the oxidant rich zone. In a limited domain of parameters, spatiotemporal oscillations appear due to the instability of the main acidic zone. The appropriate conditions for the development of this periodic behavior were predicted by simulations. The numerically predicted phenomena except the oscillations were supported by experiments performed in the bromate–sulfite–ferrocyanide and in the hydrogen peroxide–sulfite–ferrocyanide systems.

We have designed reaction–diffusion waves and stationary Turing patterns in closed two-layer gel reactors, where the two compartments are initially filled with complementary sets of reactants of the chlorine dioxide–iodine–malonic acid–poly(vinyl alcohol) reaction. The asymmetrical loading generates concentration gradients and the patterns form at the interface between the two parts. These easy-to-perform experiments allow us to study a wide range of dynamical phenomena without requiring a specific reactor design or the use of sophisticated equipment. To get complementary information on pattern formation in parallel

and perpendicular to the direction of the concentration gradients, two geometrically different configurations of compartments are presented. We demonstrate that three variants of the initial distribution of the chemicals can be equally applied, and this flexibility provides a way to introduce additional reagents to perturb the dynamics of the systems.

We successfully generated spatially localized moving and stationary pH patterns in two-side-fed reaction-diffusion systems. The patterns are sandwiched between two quiescent zones and positioned by the antagonistic gradients of the reactants of the self-activatory process. Spatial bistability, spatiotemporal oscillations, and formation of stationary Turing patterns have been predicted by numerical simulations and observed in experiments performed by using different hydrogen ion autocatalytic chemical systems. The two-side-fed geometry has been applied to study the dynamics of the $\text{AlCl}_3/\text{NaOH}$ precipitation system. We have observed temporal oscillations in the total mass of the precipitate, the formation of propagating and annihilating waves, and morphological instabilities. Importantly, these structures form in the lateral direction, contrary to the standard Liesegang phenomenon.

The results of additional numerical works related to the main subject of our project (e.g. improvement of the Rabai model, prediction the effect of gel sickness on the dynamics, analysis of the oxidant – sulfite H^+ -autocatalytic reactions,..) are also presented.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

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., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

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 MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

Index: 25.540

HU ISSN 1418-9933

