

Doktori értekezés tézisei

Hierarchikus lágy nano- és mikrogél részecskék előállítása és vizsgálata

Írta:

Kardos Attila
okleveles vegyész

Témavezető:

Dr. Varga Imre, Ph.D., egyetemi docens, ELTE

Hevesy György Kémia Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Dr. Császár Attila, D.Sc., egyetemi tanár, ELTE

Analitikai kémia, anyagtudomány, elektrokémia, kolloidkémia és
környezetkémia program

Programfelelős: Dr. Kiss Éva, D.Sc., egyetemi tanár, ELTE



Természettudományi Kar
Eötvös Loránd Tudományegyetem
Budapest, 2019

1. Bevezetés és célkitűzés

Doktori munkám során *N*-izopropil-akrilamid monomerekből felépülő hierarchikus poli(*N*-izopropil-akrilamid) (továbbiakban pNIPAm) intelligens mikrogél részecskék előállítása volt a céлом. A pNIPAm mikrogélek intelligens viselkedése azok nagymértékű, reverzibilis és gyakorlatilag pillanatszerű méretváltozásában nyilvánul meg, amely a hőmérséklet emelkedésének hatására ~ 32 °C-on megy végbe. Ezen egyedi tulajdonságuk miatt az akrilamid alapú mikro- és nanogéleket széles körben alkalmazzák többek között a fotonika, biogyógyászat vagy akár a gyógyszeripar területén. [1] Ugyanakkor a pNIPAm alapú homopolimer és kopolimer mikrogél részecskék alkalmazhatóságának határt szab a részecskék kolloid instabilitása és kismértékű funkcionizálhatósága. A mikrogél részecskék szélesebb körű alkalmazhatóságának feltétele, hogy képesek legyünk az egyszerű ‘homogén’ részecskénél összetettebb, jól definiált (mag-héj) szerkezetű részecskék előállítására.

A pNIPAm homopolimer és kopolimer mikrogél részecskéket klasszikusan precipitációs polimerizációval állítják elő. [2] Az eljárás során a részecske végső összetételét és felépítését a szintéziselegy összetétele és az alkalmazott monomerek reaktivitásának egymáshoz viszonyított nagysága határozza meg. Az eljárás előnyei közé tartozik, hogy a szintézis eredményeként monodiszperz méreteloszlású részecskéket kapunk, illetve, hogy a kopolimer mikrogél részecskék egyszerűen a komonomerek szintéziselegyhez történő hozzáadásával előállíthatók. Ugyanakkor a technika legnagyobb hátránya, hogy az alkalmazott komonomerekre mind minőségi, mind mennyiségi szempontból korlátozások állnak fent. Így a szintézis magas hőmérséklete, illetve a reakció gyökös jellege miatt nem használhatunk bármilyen minőségű monomert a szintézis során. Emellett mennyiségi szempontból is csak annyi komonomert adhatunk a rendszerhez, amely még nem változtatja meg a szintézis mechanizmusát. További problémát jelent, hogy amennyiben a szintézis során alkalmazott komonomerek eltérő reaktivitásúak, úgy a kialakuló részecskék inhomogén szerkezettel rendelkezhetnek, amely nagy hatással van az előállított részecskék tulajdonságaira. Az egyik legkézenfekvőbb példa ennek szemléltetésére a pNIPAm mikrogél részecskék előállítása során alkalmazott keresztkötő monomerek esete. A keresztkötő monomerek nagyobb reaktivitása miatt a szintézis során keletkező részecskék egy erősen keresztkötött maggal és egy keresztkötéseket gyakorlatilag nem tartalmazó, laza héjjal rendelkeznek. [3]

A kutatócsoportban korábban kifejlesztésre került egy homogén keresztkötés-sűrűséggel rendelkező mikrogél részecskék előállítására alkalmas eljárás. A módszer alapja, hogy a

reakcióelegy összetételének konstans értéken tartásával (meghatározott sebességű monomeradagolást megvalósítva) a növekvő polimer láncok összetétele is változatlanul tartható, így homogén keresztötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék állíthatók elő. Az eljárást sikeresen használták homogén keresztötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék előállítására. A cikk készítői megfigyelték munkájuk során, hogy az egyedi, permanensen keresztötött részecskék kialakulása a hagyományos eljáráshoz képest jóval több időt vett igénybe. Továbbá azt a megállapítást tették, hogy az ezzel a módszerrel előállított mikrogél részecskék számottevően nagyobb duzzadással és így mérettel rendelkeztek inhomogén keresztötéssűrűség-eloszlású analógjaikhoz képest. [4] Mivel számos alkalmazás esetén (pl. intelligens emulziók előállítása) [5] a részecske szerkezetén kívül a mérete is döntő szerepet játszik, így doktori munkám első részének célja a monomer adagolással előállított homogén keresztötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék méretének szabályozása volt. A mikrogél részecskék méretének befolyásolására több reakcióparaméter (szintézis időtartama, alkalmazott segédanyagok mennyisége, hőmérséklet) hatását vizsgáltam mind a hagyományos, mind pedig a monomer adagolós szintézistechnikát felhasználva.

Homogén keresztötéssűrűség-eloszlású mikrogél részecskék előállítása során a szintéziselegy összetételének szabályozásával elérhető volt kontrollált belső szerkezetű mikrogél részecskék előállítása. A szintézis eredményei alapján felvetődött a kérdés, hogy van-e lehetőségünk egyéb komonomerek mikrogél részecskén belüli eloszlását szabályozni ennek a módszernek a felhasználásával. Így célul tűztem ki annak vizsgálatát, hogy a homogén keresztötés-sűrűségű részecskék előállítására használt eljárás segítségével kidolgozható-e egy általános, a monomerek szabályozott adagolásán alapuló módszer olyan hidrofil héjjal rendelkező mag-héj szerkezetű részecskék előállítására, melyek a hagyományos módszerek segítségével nem állíthatók elő.

2. Előzmények és kutatási módszerek bemutatása

pNIPAm mikrogél részecskék méretének befolyásolására elterjedten alkalmaznak felületaktív anyagokat. A leggyakrabban alkalmazott felületaktív anyag a nátrium-dodecil-szulfát (SDS), amelyet McPhee és munkatársai alkalmaztak először pNIPAm mikrogél részecskék előállítására. Kutatásaik során arra jutottak, hogy a szintéziselegyhez adagolt tenzid a 0,0-2,0 mmol/dm³ koncentráció tartományban hatékonyan csökkentette a keletkezett mikrogélek méretét, ugyanakkor e fölött a tenzid mennyiségének további növelése nem volt hatással a

méretre. [6] Később több kutatócsoport is foglalkozott a mikrogélek méretének csökkentésével, végül Andersson és munkatársai $6,7 \text{ mmol/dm}^3$ SDS koncentráció mellett elkészítették az eddig ismert legkisebb méretű mikrogél részecskéket, amelyeknek duzzadt mérete 100 nm volt. [7] Az irodalomban bár számos munka foglalkozik az alkalmazott SDS mennyiségének hatásával a mikrogélek méretére, ugyanakkor eddig senkisé sem vizsgálta szisztematikusan a maximálisan alkalmazható felületaktív anyag mennyiségét.

pNIPAm mikrogél részecskék szélesebb körű alkalmazhatóságának feltétele, hogy a homogén pNIPAm mikrogél részecskénél komplexebb felépítésű részecskéket állítsunk elő, amelyben tetszőleges mennyiségű és minőségű komonomert építhetünk be a mikrogél részecskék tetszőleges pontjára. Mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék a kétezres évek elején jelentek meg köszönhetően Jones és Lyon munkásságának, akik egy két lépéses szintézis során különböző összetételű magot és héjat tartalmazó mikrogél részecskéket állítottak elő. [8] Nem sokkal később Richtering és munkatársai a fenti módszert alkalmazva állítottak elő különböző *LCST* értékű monomereket alkalmazva mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket. [9] Ezt követően 2012-ben Hoare és munkatársai alkalmaztak egy monomer adagolásos eljárást, amely során sikeresen befolyásolták metakrilsav radiális irányú eloszlását mikrogél részecskékben. [10] Bár a fenti eljárásokkal sikeresen alakítottak ki különböző összetételű mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket, ugyanakkor ezek a módszerek mind a felhasznált komonomerek mennyiségét, mind pedig a minőségüket tekintve korlátozottak voltak, így nem alkalmasak tisztán hidrofil monomerekből felépülő mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására sem.

Doktori munkám során három féle szintézistechnikát alkalmaztam. Mindhárom technika a precipitációs polimerizáció elvén alapult. Elsőként szeretném említeni a hagyományos egy-üst eljárást. Az egy-üst eljárás során mind a szükséges monomerek, mind pedig a szintézis segédanyagai (felületaktív anyag, komonomerek) teljes mennyiségükben a reaktorban vannak oldott állapotban. A reakciót, az oxigénmentesítést követően, az iniciátor oldat pillanatszerű adagolásával indítottam el és azt legalább négy órán keresztül folytattam.

Fontos szerepet játszott munkámban a homogén keresztkötés-sűrűségű mikrogél részecskék előállításra kidolgozott monomer adagolásos eljárás is. Ebben az esetben a szükséges monomereknek csupán kis hányada volt a reaktorban (10%), amíg nagy része oxigénmentesített, tömény oldatként volt a szintéziselegyhez adagolva egy fecskendőpumpa segítségével. A reakciót az iniciátor oldat pillanatszerű adagolásával indítottam el, majd a további monomereket a reakció sebességének megfelelő adagolási sebességgel adtam a

rendszerhez. A reakciót addig folytattam, amíg a számított mennyiségű monomert a rendszerhez nem adagoltam, ezt követően a reakciót hirtelen hűtéssel és oxigén átbuborékolásával állítottam le.

A mag-héj szerkezetű részecskék előállításához kétféle szintézistechnikát alkalmaztam. Egyrészt a Jones és munkatársai által kidolgozott módszert, amely során magjukban vagy héjukban 10 mol% akrilsavat tartalmazó mag-héj szerkezetű mikrogél részecskéket állítottam elő. Az így előállított mikrogél részecskéket referencia rendszerként alkalmaztam a vizsgálataim során. Emellett kifejlesztettem egy monomerek szabályozott adagolásán alapuló módszert is mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására. Az eljárás során a mikrogél előállításához szükséges monomereket két részre osztottam. A magot alkotó monomereket a reaktorban oldottam fel, míg a héjat alkotó monomereket felhasználásukig egy fecskendőben tároltam oxigénmentesített formában. A reakciót az iniciátor oldat pillanatszerű adagolásával indítottam és a mag részecske szintézisét előre meghatározott konverziós értékig (90-98%) folytattam. Ekkor a héjat alkotó monomereket egyszerre a reakcióelegyhez adagoltam és a reakciót a héj monomerek elreagálásáig folytattam tovább.

Doktori munkám során két fő kísérleti módszerre támaszkodtam. A szintézisek során kis térfogatú (3 mL) kinetikai mintákat vettem az elegyből, amelyekben a reakciót inhibitor alkalmazásával állítottam le. A kinetikai mintákban található, el nem reagált monomereket ultraszűréssel (Millipore Amicon Ultra 3k) választottam el. A szűrleteket izokratikus nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával analizáltam (*RP-HPLC-UV rendszer*) és az adatokból az adott reakcióra jellemző monomerkonverziós görbéket szerkesztettem meg. Az így kapott görbékből megállapíthatóvá vált a reakció lejátszódásának mértéke. Az előállított nano- és mikrogélek hőmérsékletfüggő méretét dinamikus fényszóródás mérésekkel (*Dinamic Light Scattering – DLS*) határoztam meg. Az így nyert adatokból a részecskék szerkezeti felépítésére vonatkozó közvetett információk vonhatóak le, melyekből következtethetem a gélek mag-héj szerkezetére.

3. A kutatómunka összefoglalása és a tézispontok bemutatása

Doktori munkám első célkitűzése homogén keresztkötés-sűrűségű nanogél ($d_{h-kollapszál} < 100\text{nm}$) részecskék szintézise volt a kutatócsoportban korábban kidolgozott eljárás felhasználásával. Kisméretű pNIPAm részecskék előállításának bevett módszere, hogy a szintézis során alkalmazott felületaktív anyag mennyiségét megnövelik. Ugyanakkor, az irodalom

átvizsgálásával nyilvánvalóvá vált, hogy számos egymásnak ellentmondó magyarázat létezik a szintézis során maximálisan alkalmazható felületaktív anyag mennyiségét illetően. Így kísérleti munkám során klasszikus egy-üst eljárással több hőmérsékleten (60, 70 és 80 °C) a 0,0-13,0 mM NaDS koncentráció tartományban, illetve a monomer adagolós módszer alkalmazva 80 °C -on az 1,0-12,7 mM tenzid koncentráció tartományban számos szintézist végeztem el. A szintézisek során a kinetikai minták vizsgálatával meghatároztam a keletkezett mikrogél részecskék kollapszált méretét. Vizsgálataim alapján elmondható, hogy a mikrogél részecskék mérete a tenzid koncentráció kezdeti növelésével gyors csökkenést mutat, azonban egy határon túl minden esetben konstanssá válik. Ugyanakkor a konstans régió megjelenése változott az alkalmazott szintézis módszerrel és a szintéziselegy hőmérsékletével. Munkám következő lépésében megalkottam egy egyszerű modellt, a mikrogél részecskék méretének tenzid koncentrációtól való függésének leírására. A modell azon a feltételezésen alapult, hogy a szintézis során keletkező prekursor részecskék stabilitását a felületükön kialakuló felületi töltéssűrűség határozza meg. A modell kísérleti adatokra való illesztése után számos következtetés volt levonható a mikrogél részecskék méretének tenzid koncentrációtól való függésére. A pNIPAm mikrogél részecskék méretének SDS tenziddel való befolyásolása során elvégzett kísérleteim eredményei alapján a következő tézispontok állapíthatók meg:

- 1. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék szintézise során a keletkező részecskék méretét a keletkező prekursor részecskék felületén adszorbeálódó tenzid szintézis hőmérsékletén jellemző felületi többletkoncentrációja (Γ_s) és az effektív iniciátor koncentráció ($c_{Ini,aq}$, a prekursor részecskékszámára felületi töltést biztosító iniciátor molekulák koncentrációja) szabja meg. Míg a tenzid adszorpciós többlete elsősorban az alkalmazott tenzidkoncentráció segítségével szabályozható, addig az effektív iniciátor koncentrációt a reakció hőmérséklete határozza meg.**
- 2. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék szintézise során a keletkező részecskék mérete a tenzid koncentráció növelésével nem csökkenthető tovább, miután a prekursor részecskék felszínén telített tenzid adszorpciós réteg (Γ_θ) alakul ki. Így homogén mikrogélek esetében 80 °C-on elérhető minimális kollapszált méret $60,0 \pm 0,5$ nm volt, amíg a hagyományos eljárással 70 °C-on készült mikrogélek esetében a minimális kollapszált méret $29,3 \pm 0,3$ nm-ig csökkenthető.**

3. A mikrogél részecskék szintézise során az inicializálás befejeződését követően akár tíz óránál tovább is fenntartható a mikrogél részecskék növekedése a megfelelő reakciókörülmények biztosítása esetén.

Mivel a homogén mikrogél részecskék szintézise során a növekvő lánc összetétele szabályozható a reakció elegy összetételével, így feltételeztem, hogy a reakcióelegy összetételének időbeli kontrolálásával elérhető, hogy egyetlen szintézis során alakítsunk ki különböző összetételű maggal és héjakkal rendelkező mikrogél részecskéket. Ezért először megvizsgáltam, hogy lehetséges-e a mikrogél részecskék növekedésének fenntartása, ha a monomerek 90-98%-os konverziójánál további NIPAm monomereket adok a reakció elegyhez. Vizsgálataim azt mutatták, hogy ezzel a módszerrel a mikrogél részecskék növekedése fenntartható a reakció elegyben. Ezt követően a magjában vagy héjában 10 mol% akrilsavat tartalmazó pNIPAm mikrogéleket állítottam elő ezzel az eljárással. A szintézis eredményéből megállapítottam, hogy nem csak egyszerűbben, hanem hatékonyabban lehet komonomer héjakat kialakítani a kidolgozott monomeradagoláson alapuló eljárással. Ezek után megvizsgáltam, hogy tiszta hidrophil héjak is előállíthatók-e, ha a héj monomerjeit a magrészecske kialakulását követően adjuk a reakcióelegyhez. Így pNIPAm-héj-pAAc és pNIPAm-héj-pAAc-héj-PEO mikrogél részecskéket állítottam elő. A szintézis során a monomerek elreagálását *HPLC* mérésekkel követtem. A mikrogél részecskék mag-héj szerkezetének igazolására pH- és hőmérsékletfüggő dinamikus fényszóródás méréseket végeztem el. A mag-héj szerkezetű pNIPAm mikrogél részecskék előállítása során elvégzett kísérleteim eredményei alapján a következő tézispontok fogalmazhatók meg:

4. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék precipitációs szintézise során a reakcióelegy összetételének szabályozásával kontrollálható a részecskék felületi rétegében növekvő polimerláncok összetétele. Ez lehetővé teszi, hogy a monomerek koncentráció-arányának szabályozásával (a monomerek megfelelő adagolásával) egyetlen szintézislépésben szabályozott mag-héj szerkezetű részecskék előállítását.

5. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék precipitációs polimerizációja során a monomerek megfelelő adagolásával olyan polimer héj, illetve egymásra épülő polimer héjak is létrehozhatók, amelyeket 100%-ban hidrophil polimerláncok (pl. poliakrilsav, illetve polietilén-glikol) építenek fel.

Doktori munkám következő lépésében a monomer adagolósos egy-üst eljárást felhasználva kidolgoztam egy illékony monomerek polimerizációjára alkalmas eljárást. A technika alkalmazhatóságát poli(vinil-acetát) héjjal rendelkező pNIPAm mikrogél részecske előállításával szemléltettem, majd a poli(vinil-acetát) héj hidrolízisével kémiaiilag szabadon módosítható, hidrofil poli(vinil-alkohol) héjhoz jutottam. A szintézis során a monomerek elreagálását *HPLC* mérésekkel igazoltam, ezentúl a pVAc-héj vinil-acetát tartalmának mennyiségi meghatározását is elvégeztem konduktometriás titrálással. A mikrogél részecskék mag-héj szerkezetének igazolására pH és hőmérsékletfüggő dinamikus fényszóródás méréseket végeztem. A mag-héj szerkezetű, vinil-acetát tartalmú pNIPAm mikrogél részecskék előállítása során elvégzett kísérleteim eredményei alapján a következő tézispont állapítható meg:

6. A pNIPAm nano- vagy mikrogél részecskék felszínén létrehozható szabályozott vastagságú poli(vinil-alkohol) héj, ha egy monomer adagolósos szintézis során poli(vinil-acetát) héjat alakítunk ki a pNIPAm magon és a keletkezőt héjat hidrolizáljuk. A vinil-acetát monomer alacsony forráspontja miatt a reakció csak úgy valósítható meg sikeresen, ha a vinil-acetát monomer adagolása előtt a reakcióelegy hőmérsékletét a vinil-acetát forráspontja alá csökkentjük és a szintézist zárt reaktorban végezzük el.

4. Irodalomjegyzék

- [1] Sigolaeva, L. V.; Gladys, S. Y.; Gelissen, A. P. H.; Mergel, O.; Pergushov, D. V.; Kurochkin, I. N.; Plamper, F. A.; Richtering, W. *Biomacromolecules* 2014, 15, 3735–3745.
- [2] Pelton, R.H.; Chibante P. *Colloids and Surfaces* 1986, 20, 241-256.
- [3] Wu, X.; Pelton, R. H.; Hamielec, A. E.; Woods, D. R.; McPhee, W. *Colloid Polym. Sci.* 1994, 272, 467.
- [4] Acciaro, R.; Gilányi, T.; Varga, I. *Langmuir* 2011, 27, 7917–7925.
- [5] Destribats, M.; Eyharts, M.; Lapeyre, V.; Sellier E.; Varga, I.; Ravaine, V.; Schmitt, V. *Langmuir* 2014, 30, 1768–1777.
- [6] McPhee, W.; Tam, K.C.; Pelton, R. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1993, 156, 24-30.
- [7] Andersson, M.; Maunu, S.L. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 44 (2006) 3305–3314.

[8] Jones, C.D.; Lyon, L.A. *Macromolecules* 2000, 33, 8301-8306.

[9] Brendt, I.; Richtering W. *Macromolecules*, 36 (2003) 8780-8785.

[10] Sheikholeslami, P.; Ewaschuk, C.M.; Ahmed, S.U.; Greenlay, B.A.; Hoare, T. *Colloid Polym. Sci.*, 290 (2012) 1181–1192.

5. Publikációs jegyzék

A. Folyóiratcikkek:

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

A1. How small can poly(N-isopropylacrylamide) nanogels be prepared by controlling the size with surfactant? Kardos, A., Gilányi, T., Varga, I., *Journal of Colloid and Interface Science* 2019, 557, 793. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.09.053, IF: 6,361 (2018)

A2. Effect of internal charge distribution on the electrophoretic mobility of poly(N-isopropyl acrylamide) based core-shell microgel particles., Varga, I., Kardos, A. Borsos, A. Gilányi, T., *Journal of Molecular Liquids* 2019, 111979. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111979 (Megjelenés alatt), IF: 4,561 (2018)

A3. Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) microgel beads with double hydrophilic shells in a single pot reaction, Kardos, A., Lów, P., Varga, I., Előkészületben.

Egyéb közlemények:

A4. Effects of Ionic Strength on the Surface Tension and Nonequilibrium Interfacial Characteristics of Poly(sodium styrenesulfonate)/Dodecyltrimethylammonium Bromide Mixtures., Ábrahám, Á.; Kardos, A.; Mezei, A.; Campbell, R.A.; Varga, I. *Langmuir* 2014, 30, 4970. DOI: 10.1021/la500637v

A5. Supramolecular Hydrogel Based on pNIPAm Microgels Connected via Host/Guest Interactions., Antoniuk, I.; Kaczmarek, D.; Kardos, A.; Varga, I.; Amiel, C. *Polymers* 2018, 10, 566. DOI:10.3390/polym10060566

A6. Effect of Dilution on the Nonequilibrium Polyelectrolyte/Surfactant Association., Bali, K.; Varga, Zs.; Kardos, A.; Varga, I.; Gilányi, T.; Domján, A.; Wacha, A.; Bóta, A.; Mihály, J.; Mészáros, R. Langmuri 2018., 34, 14652. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b03255

A7. Impact of local inhomogeneities on the complexation between poly(diallyldimethylammoniumchloride) and sodium dodecyl sulfate., Bali, K., Varga Zs., Kardos A., Mészáros R., Colloids and Surfaces A 574, 21. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2019.04.052

B. Konferencia prezentációk

Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia prezentációk:

B1. Preparation of Core/Shell Soft, Responsive Nanogel Particles Kardos, A.; Varga, I. Poszter prezentáció, 18th International Symposium and Summer School on Bioanalysis, június 25-30 (2018), Komarno, Szlovákia