

דוח מסכם לתכנית מחקר התכנות מספר 11-0001-773

**פיתוח תוארית סול-ג'ל ידידותית לסביבה לשחרור מבוקר של פרומונים של מספר מיני
מזיקים בו-זמנית**

**Development of environmental-friendly sol-gel formulation for simultaneous
slow-release of several pheromones**

מוגש לקרן המדען תכניות התכנות

ע"י

ראאד אבו-רזק¹, ענת זאדה²

¹ מכון קזאלי לכימיה יישומית, המכון לכימיה, האוניברסיטה העברית בירושלים

² המחלקה לאנטומולוגיה-כימיה, המכון להגנת הצומח, מינהל המחקר החקלאי

יוני 2013

תמוז תשע"ג

הממצאים בדו"ח זה הינם תוצאות ניסויים.

הניסויים מהווים המלצות לחקלאים: לא

חתימת החוקר

*

תקציר

1. הצגת הבעיה. יישום פרמונים בהדברה משולבת התפתח מאד בשנים האחרונות בחקלאות ישראל. פורמולציות פרומון מיושמות כיום כנגד מין מזיק אחד בלבד. אולם, המציאות היא שבבתי הגידול פועלים בו-זמנית מספר מיני מזיקים. לחשיפה בשטח של תואריות פרומון שונות יש מחיר כלכלי ואקולוגי. שילוב של מספר פרמונים בתוארית אחת יצמצם את עליות היישום ואת הזיהום הסביבתי. עד כה ישום כזה לא היה מעשי היות שלכל פרומון קצב נידוף שונה והישרדות שונה, ולא היה זה יעיל להספיג כמה פרמונים בתוארית אחת "רגילה".

2. מטרות המחקר. פיתוח תוארית אחת שתכיל בו זמנית שני חומרים דמויי פרמונים ושליטה בקצב נידופם ופעילותם בצורה נפרדת.

3. שיטות עבודה. במחקר התמקדנו בהכנת ננוקפסולות של סיליקה בתהליך של סול-ג'ל על ידי פולימריזציה של מונומר סילאני באינטרפייס של טיפות שמן המפוזרות במדיום מימי. הננוקפסולות אופיינו על ידי מיקרוסקופיה אלקטרונית של Scanning Electron Microscopy (SEM) ושיטת Dynamic Light Scattering (DLS).

4. תוצאות עיקריות. הצלחנו לבסס שיטה להכנת ננוקפסולות של סיליקה וגם לשלוט בגדלים של הננוקפסולות. כמו כן, הצלחנו לראות שפרמטרים כמו סוג החפ"ש, ריכוזו וסוג השמן יכולים להשפיע בצורה ניכרת על מבנה הננוקפסולות של סיליקה. בנוסף, הצלחנו למצוא הרכב ספציפי בו ניתן להכין ננוקפסולות של סיליקה הניתנות להפרדה בצנטריפוגה.

5. מסקנות והמלצות לגבי יישום התוצאות. לאחר פיתוח שיטה להפרדת הננוקפסולות של סיליקה, ניסינו ליצור מיקרוקפסולות בשיטת Pickering אשר קליפתן מורכבת מהננוקפסולות של סיליקה. עד כה קיבלנו הפרדת פאזות והתפרקות של האמולסיה המהווה בסיס לבניית המיקרוקפסולות. למרות זאת, אנו חושבים שהמשך מחקר שיתמקד באופטימיזציה של תהליך ה-Pickering יכול להביא לפתרון הבעיה בה נתקלנו בחלק זה. האופטימיזציה תתבסס על בדיקת שמנים שונים, שילוב של חפשיים בריכוזים נמוכים, בדיקת מונומרים סילאנים הידרופוביים ושילוב של מלחים היכולים לצלב סיליקה במהירות כגון אלומיניום סולפאט. על אף שתקופת תוכנית התכנות זו הסתיימה בכוונתנו להמשיך לבצע אופטימיזציה זו, מכיוון שאנו מאמינים שתוצאות מחקר זה יהיו בסיס חשוב לתוכנית המשך מלאה.

מבוא ורקע מדעי

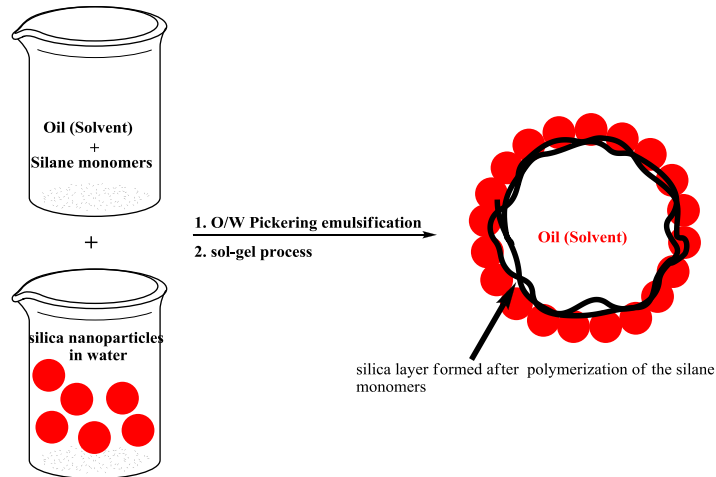
הדברה משולבת (IPM) כוללת בתוכה גישות כימיות, ביולוגיות ואגרוטכניות על מנת להשיג הדברה במחיר סביר תוך הקטנת הנזק הסביבתי. בנוסף, מינים רבים של חרקים מזיקים פיתחו עמידות לחומרי הדברה במקביל לפגיעה ההולכת ומחמירה בחרקים מועילים, טורפים, פריטואידים ומאבקים. השימוש בפרמונים בהדברה משולבת התפתח כמענה לבעיות שהתעצמו עקב השימוש הנמרץ בתכשירי הדברה סינתטיים.

לפרומונים תכונות המקנות להן יתרון על חומרי ההדברה. פעולתם הינה ספציפית למין החרק אליו הן מכוונות, השפעתם על אורגניזמים אחרים ושאריותם בסביבה היא זניחה. הפרומונים הפכו לכלי מפתח בניטור והדברה של אוכלוסיות מיני חרקים מזיקים רבים. אך עדיין שימוש זה מוגבל ולעיתים יקר בשל מחסור פורמולציות מתאימות ליישום יעיל, כמו שחרור מבוקר. שחרור מבוקר של פרומונים היא שיטה בה הפרומון כלוא בתוך נשא המשחרר אותו בקצב ולאורך זמן הפעילות הרלוונטית של חרק המטרה, פרק זמן היכול להמשך בין כמה ימים לכמה חודשים. לפורמולציות המאפשרות שחרור המבוקר יתרון בכך שניתן לשמור בהן על רמה קבועה של חומר פעיל, על מינון נמוך ועל צמצום איבוד החומר כתוצאה מנידוף עודף. כיום נעשה שימוש במגוון חומרים המהווים נשאים לפרומונים כגון פולימרים, שעוות, ג'לים, זאוליטים וכד' למטרות של ניטור ובלבול של אוכלוסיות מזיקים. רוב הפורמולציות המסחריות עשויות מפולימרים, שהם ברובם בלתי מתכלים ובתום השימוש נותרים כזיהום בסביבה החקלאית. יתרה מזאת, כל פורמולציה מסחרית מכילה בתוכה פרומון הנועד לטפל במין מזיק אחד, בשעה שבמרחב החקלאי מספר פועלים במקביל מספר מיני מזיקים. בשל כך יישום הפרומונים הוא מורכב למדי ויקר. כמו כן עלויות הצבת מלכודות לניטור או תליית הנדיפיות לבילבול, הן פעולות עתירות כוח אדם. בנוסף קיים המרכיב של זיהום סביבתי בשל מספר הנדיפיות המצטבר במהלך השנים בשטחים המטופלים. מטרת המחקר המוצע היא לתת מענה לפתרון הבעיה זו.

כוונתנו היתה לתכנן מוצר המבוסס על פולימר סול-ג'ל, שהוא למעשה זכוכית המיוצרת בטמפ' החדר ומתפוררת עם הזמן לסיליקה (חול) ואינה מזהמת את הסביבה. הרעיון הוא לכלוא בתוכה מספר פרומונים שנועדו למימשק של מספר מיני מזיקים במקביל. כך למעשה ע"י שימוש בתוארית אחת ניתן יהיה לטפל בכמה מיני מזיקים בו זמנית, כלומר תוארית שתשחרר כל פרומון לפי הקצב המתאים לטיפול במזיק היעד התואם.

פורמולציית הסול-ג'ל שהיה בכוונתנו להכין התבססה על כליאה של חומרים דמויי פרומון בעלי קצב התנדפות שונה בתוך קפסולות כפולות המוכנות ע"י שילוב של שני תהליכים: תהליך הסול-ג'ל ותהליך אמולסיפקציה בשיטת Pickering. בתהליך הסול-ג'ל אפשר להכין תחמוצות אי-אורגניות בשיטות כימיות רטובות בתנאים עדינים, כגון טמפ' נמוכות המתאימות למקרה זה של כליאת פרומונים שהם חומרים סמי-נדיפים. התהליך מבוסס על תגובות פולימריזציה-דחיסה של מונומרים אלקוקסידיים כגון Si(OR)_4 , Zr(OR)_4 , Al(OR)_3 , בהן עוברים אוליגמרים ממצב של סול למצב פולימרי של ג'ל ובסופו של התהליך מתקבלות מטריצות פורוזיות עם שטח פנים גדול [1]. מחקרים בתחום הסול-ג'ל בשלושת העשורים האחרונים הראו שיש אפשרות לכלוא תרכובות אורגניות שונות בתוך מטריצות סול-ג'ל, מבלי לגרום לשינויים מהותיים בתכונות הפיסיקליות והכימיות של תרכובות אלו [2-4]. בנוסף לכך, ניתן להכין מיקרוקפסולות של סיליקה בהתבסס על תהליך הסול-ג'ל למטרת שחרור מבוקר של חומרים פעילים [5]. מיקרוקפסולות אלו מתקבלות לאחר אמולסיפקציה של החומר הפעיל בנוכחות מונומר סילאני בתוך מים שבעקבותיה מתרחשת תגובת פולימריזציה של המונומר הסילאני באינטרפייס של הפאזה האורגנית והמים ויצירת קליפה של סיליקה בעובי של כ- 100 ננומטר. אמולסיפקציה Pickering היא שיטה חדשנית בה משתמשים בחלקיקים אורגניים או

אי-אורגניים לייצוב אמולסיות והם מהווים תחליף לחומרים פעילי שטח רגילים [6-7]. החלקיקים מתארגנים באינטרפייס של הפאזה המפוזרת והפאזה המפוזרת. בשנים האחרונות, תהליך אמולסיפקציה זה מנוצל להכנת מיקרוקפסולות הכולאות חומרים פעילים [8-10] כגון indomethacin [11] ו-retinol [12]. המבנה של מיקרוקפסולות מסוג זה הינו קליפה-ליבה כאשר הקליפה מורכבת מהחלקיקים האורגניים או האי-אורגניים ואילו הליבה מכילה את החומר הפעיל (ציור 1).



ציור 1. תהליך יצירת מיקרוקפסולות בשילוב תהליך Pickering וסול-ג'ל

מטרות המחקר

כוונתנו היתה להראות שניתן לפתח תוארית אחת, שתכיל בו זמנית שני חומרים דמויי פרומונים בעלי כושר נידוף שונה, ושניתן לכוון עבודה את קצב ההתנדפות ומשך הפעילות של כל חומר בנפרד. בכך יתאפשר ליישם תוארית אחת בעונה, למטרות ניטור ובילבול של כמה מיני מזיקים המצויים בבית הגידול בו זמנית. תוארית זו תהיה עשויה מסול-ג'ל, שהוא חומר המתפרק בתנאי שדה לסיליקה (חול), ואינו נשאר במטע כזיהום סביבתי.

עיקרי הניסויים שבוצעו ותוצאותיהם

השלב הראשון של המחקר התבסס על יצירת ננוקפסולות של סיליקה ע"י פולימריזציה של מונומרים סילאניים כגון טטראאטוקסי סילאן (TEOS) באינטרפייס של טיפות שמן המפוזרות במדיום מימי ומיוצבות ע"י חומר פעיל שטח (חפ"ש). קפסולות בגודל ננומטרי מסוגלות להתארגן בשטח הפנים טוב יותר מקפסולות בגודל מיקרוני. על מנת לקבל קפסולות בגודל ננומטרי יש צורך בלחץ ננו-טיפות של שמן בתוך מים בתהליך של ננואמולסיפקציה. לכן, התמקדנו בהתחלה בחקירת שיטות לננואמולסיפקציה. ישנן שתי שיטות עיקריות להכנת ננואמולסיות: הראשונה מבוססת על תהליך סוניקציה של אמולסיה והשנייה מבוססת על תהליך טחינה של אמולסיה ע"י microfluidizer בלחץ גבוהה (כ-20Kpsi). שיטת הסוניקציה מבוססת על שבירת טיפות שמן בגודל של מיקרונים המפוזרות במים ע"י גלי קול לקבלת טיפות קטנות יותר בגודל של ננומטרים. שיטת ה-microfluidizer

מבוססת על העברת תערובת אמולסיה של שמן בתוך מים בלחץ גבוהה (20K psi) לתוך תא המכיל תעלות קרמיות בקוטר של 75 מיקרון עד שמקבלים ננואמולסיה. בנוסף לכך, בדקנו השפעת סוג וריכוז החפ"ש על תהליך הננואמולסיפיקציה וחקרנו את תהליך הסול-ג'ל ליצירת קליפת הסיליקה סביב טיפות השמן הננומטריות בתנאי pH חומצי ובסיסי.

תוצאות ודיון

הפרוצדורה העיקרית להכנת ננוקפסולות של סיליקה מתבססת על ערבוב של פאזת שמן המכילה שמן מסוגים שונים ו- TEOS ביחסים משקליים משתנים עם מים המכילים חפ"ש וכתוצאה מכך מתקבלת אמולסיה. לאחר כך, האמולסיה נכתשת על סוניקטור או microfluidizer למשך זמן מסוים על מנת לקבל ננואמולסיה. בשלב הסופי של פרוצדורה זו, הננואמולסיה מעורבבת בתנאי pH חומצי או בסיסי למשך 24 שעות על מנת לפלמר את המונומר הסילאני, TEOS, ולבנות את קליפת הסיליקה סביב טיפות השמן הננומטריות.

בדיקת השפעת אחוז וסוג החפ"ש על גודל הקפסולה

בשלב ראשון נבדק אפקט של סוג וריכוז החפ"ש על ייצוב הננואמולסיות ועל יצירת הננוקפסולות של סיליקה. חפ"שים שונים מסתדרים באופן שונה בפני השטח של טיפת הננואמולסיה ובכך משפיעים על גודל הננואמולסיה וצורתה.

נבדקו שלוש משפחות שונות של חפ"שים :

קטיונים : cetyl trimethylammonium chloride (CTAC).

אניונים : dioctyl sodium sulfosuccinate (AOT) , sodium dodecyl sulfate (SDS),

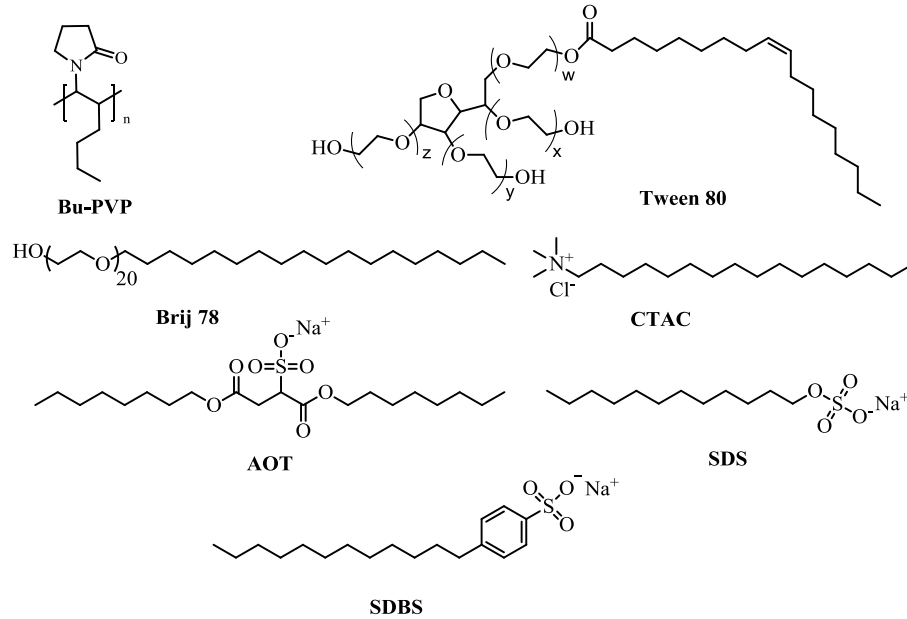
dodecylbenzenesulfonic acid (SDBS).

נוניונים : polyoxyethylene (20)sorbitan-, butylated vinylpyrrolidone copolymer (Bu-PVP)

Polyethylene glycol octadecyl ether (Brij 78) , monooleate (Tween 80)

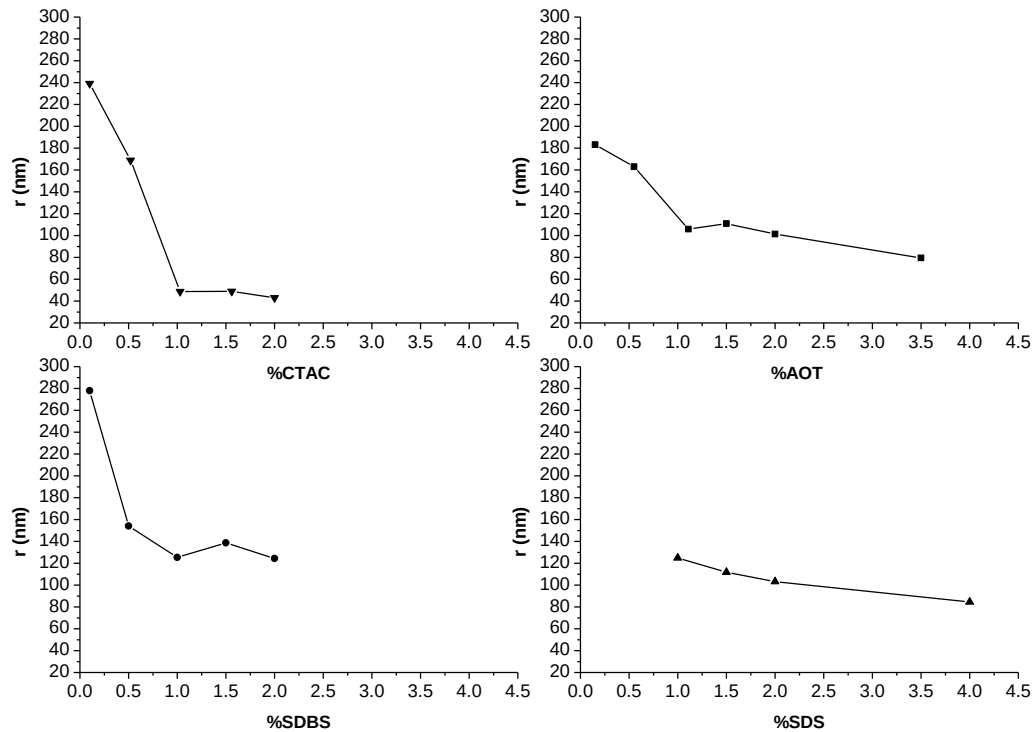
ציור 2 מתאר את המבנה של החפ"שים השונים אשר נבדקו.

מכל סוג חפ"ש הוכנו דוגמאות באחוזים משקליים שונים (אחוז משקלי מכלל הדוגמה) : 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%.



ציור 2. מבנה החפ"שים שנבדקו לייצוב הננואמולסיות

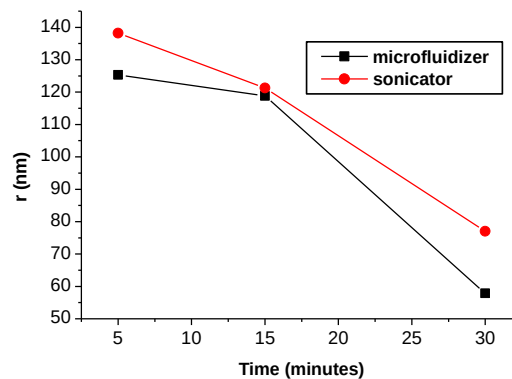
לאחר פלמור ה-TEOS באינטרפייס של טיפות השמן והמים, נמדד גודל הקפסולות המתקבלות ע"י DLS ונתון זה הווה מדד למידת הצלחת התהליך. למשל, החפ"שים Tween 80, Bu-PVP, Brij 78 לא יכלו לייצב ננואמולסיות גם בריכוז גבוה של חפ"ש וגרמו בעיקר לקבלת קפסולות מיקרוניות. מנגד, החפ"שים האניונים SDS, SDBS, AOT הצליחו לייצב ננואמולסיות גם בריכוז נמוך של חפ"ש (ציור 3). החפ"שים SDS ו-SDBS בריכוז 0.1% יכלו לייצב קפסולות בגודל 200-300 ננומטר. ככל שריכוז החפ"שים האלו עלה התקבלו קפסולות יותר קטנות כך שבריכוז חפ"ש הגבוהה מ-0.5% נוצרו קפסולות בגודל של כ-100 ננומטר. בציור 3 ניתן לראות שריכוז SDS או SDBS מעל 0.5% לא גורם להקטנת גודל הקפסולות מתחת ל-100 ננומטר. החפ"ש היותר הידרופובי, AOT, הצליח לייצב ננואמולסיות בריכוז 0.1% ואף גרם בריכוז זה ליצירת קפסולות מאוד קטנות (98 ננומטר). ריכוז יותר גבוהה של חפ"ש זה גרם לקבלת קפסולות בגודל של כ-50 ננומטר. החפ"ש הקטיוני CTAC נתן קפסולות של 250 ננומטר כאשר ריכוזו היה 0.1% ואילו קפסולות של 50 ננומטר התקבלו כאשר הריכוז של החפ"ש היה מעל 1% (ציור 3). מכיוון של-CTAC יש מטען חיובי הוא יוצר אינטראקציה טובה עם הסיליקה אשר טעונה שלילית ב- $\text{pH} > 2$ ולכן מצב זה מייצב את קליפת הסיליקה העוטפת את טיפת השמן ומקטין תופעת ההיווצרות של חלקיקי סיליקה רחוק משטח הפנים של טיפת השמן. מסיבה זאת החלטנו להמשיך לחקור את המערכת עם חפ"ש זה.



ציור 3. השפעת סוג החפ"ש וריכוזו על יצירת ננוקפסולות של סיליקה

בדיקת השפעת זמן הטחינה על גודל טיפות הננואמולסיה

בשלב זה בדקנו את השפעת זמן הטחינה של האמולסיה במכשיר ה- microfluidizer על גודל טיפות האמולסיה מכיוון שזה יכול לקבוע את הגודל הסופי של הננוקפסולות אשר יתקבלו. גודל טיפות האמולסיה נבדק במכשיר ה-DLS לאחר 5, 15, ו-30 דקות טחינה. בנוסף ביצענו השוואה של הפרמטרים הנ"ל בטחינה בעזרת סוניקטור אצבע. התוצאות של ניסיונות אלו מוצגות בציור 4.

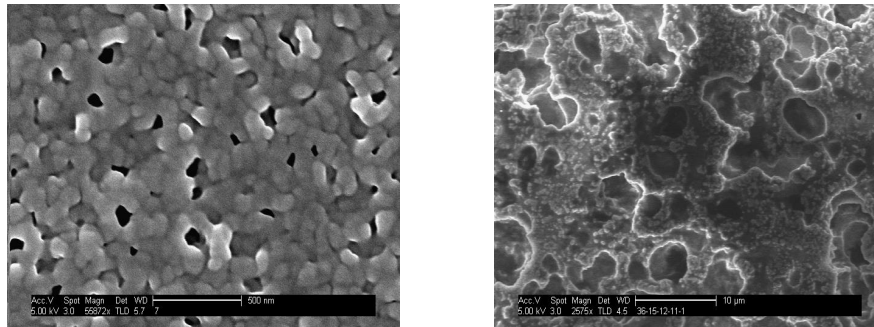


ציור 4. רדיוס טיפות האמולסיה (nm) כפונקציה של זמן טחינה בשיטות שונות

מציור 4 ניתן לראות כי לא רואים שינוי מהותי בגודל טיפות הננואמולסיה המתקבלות לאחר טחינה במיקרופלואידזר או בסוניקטור בזמנים שונים. מצד שני ניתן לראות שככל שזמני הטחינה נמשך יותר, גודל טיפות הננואמולסיה קטן יותר. מתוצאות אלו החלטנו להמשיך בטחינה בסוניקטור אצבע ל-5 דקות זאת בשל התאמת הגודל לצרכי המחקר ונוחות השיטה.

בדיקת המורפולוגיה של הננוקפסולות

אפיון של הננוקפסולות שהוכנו תוך שימוש בחפ"ש CTAC נעשה בעזרת מיקרוסקופ סורק אלקטרוניים – SEM. מציור 5 ניתן לראות כי לא ניתן להבחין בננוקפסולות בצורה ברורה וההשערה היא כי שאריות של CTAC במערכת יוצרות שיכבה מעל הקפסולות ומקשות על האפיון.



ציור 5. תמונות מיקרוסקופ סורק אלקטרוניים של ננוקפסולות שהוכנו עם חפ"ש CTAC

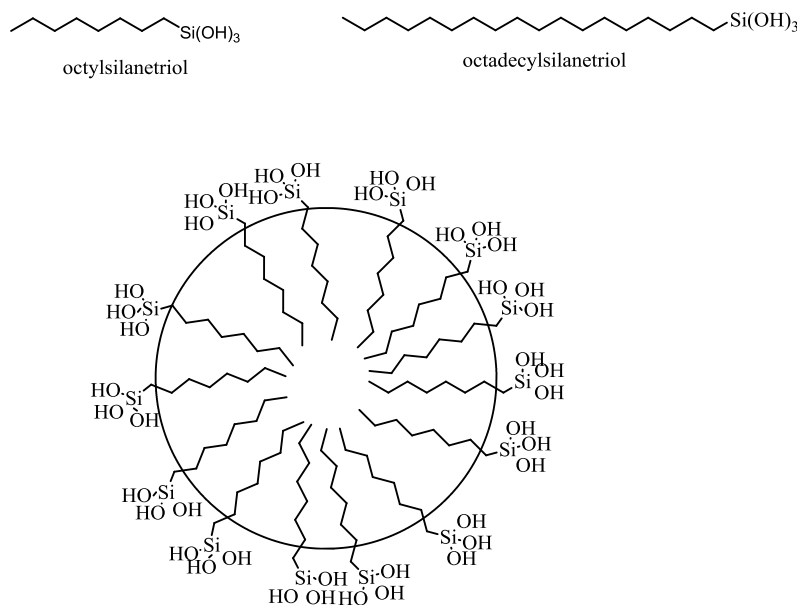
בעקבות תוצאות ה-SEM ובמחשבה כי עודף החפ"ש במערכת יהווה מכשול בהמשך התהליך (הכנת המיקרוקפסולות) הוחלט לנקות את המערכת מעודפי ה-CTAC. ניקוי הקפסולות נעשה בעזרת דיאליזה ואולטרא צנטריפוגה.

בשיטת האולטרא צנטריפוגה הדוגמא עברה סרכוז במהירויות של 8000, 10000 ו-11000 סל"ד למשך 15 ו-20 דקות ונמצא כי ההפרדה הטובה ביותר נעשית לאחר 15 דקות במהירות 11000 סל"ד. על מנת לסלק רוב ה-CTAC במערכת, בצענו 3 סבבים של צנטריפוגה ולאחריהן לא ניתן היה לפזר את המשקע באופן הומוגני במים. שיערנו שהקפסולות עברו אגרגציה. בניסיון לפזר את הננוקפסולות הוספנו למערכת תמיסה בסיסית של 1M NaOH מתוך הנחה שהבסיס יגיב עם קבוצות הסילנול החומציות, אשר נמצאות על פני שטח הקפסולות ובכך נקבל מטען שלילי- מה שיצור ייצוב אלקטרוסטטי של הקפסולות. בנוסף, נעשה שימוש במכשיר הסוניקטור אצבע על מנת לעזור בפיזור מחדש של הננוקפסולות המופרדות ולמרות זאת הן נשארו כאגרגט.

נוסתה גם שיטת הדיאליזה שבה הדוגמא הוכנסה לשקית דיאליזה במשך 3 ימים בתמיסה מימית תוך ערבוב. גם כאן נוצרו אגרגטים שלא היו ניתנים לפיזור בעזרת השיטות הנ"ל. מתוצאות אלו נראה כי לא הצלחנו ליצור ננוקפסולות יציבות.

הכנת ננוקפסולות ללא חפ"ש

בחלק זה ניסינו ליצור ננוקפסולות תוך שימוש בסילאנים octylsilanetriol ו-octadecylsilanetriol במקום החפ"ש. סילאנים אלו יצרנו בתהליך ההידרוליזה של octyltrichlorosilane ו-octadecyltrichlorosilane בהתאם. ממבנה הסילאנים האלו ניתן לראות כי הם מורכבים מחלק הידרופובי (שרשרת פחמימנית) וחלק הידרופילי (סילאנולים). מבנה זה מעניק להם תכונות של חומרים פעילי שטח ולכן הם יכולים להסתדר על פני השטח של טיפת השמן ולייצב האמולסיה כפי שניתן לראות בציור 6. היתרון בשיטה זו מסתכם באפשרות שהסילאנולים יכולים להשתתף בתהליך הפלמור של TEOS מה שיגרום להם להיות חלק אינטגרלי מקליפת הסיליקה וכך לא ייווצר עודף חפ"ש במערכת.



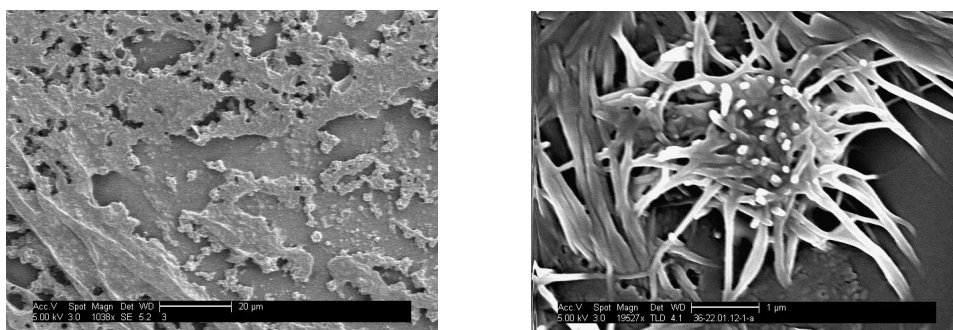
ציור 6. מבנה הסילאנים octylsilanetriol ו-octadecylsilanetriol וסכימה כללית להתארגנותם בפני השטח.

בכל אופן, לא הצלחנו לקבל ננוקפסולות של סיליקה כאשר השתמשנו בסילאנים אלו כמייצבים לאמולסיה בטווח ריכוזים של 0.5% עד 5% (אחוז משקלי) וגם כשהשתמשנו בתנאי pH חומציים ובסיסיים. ברוב המקרים נוצרה הפרדת פאזות במהלך פלמור המונומר הסילאני מה שמנע קבלת קפסולות בכלל.

שימוש בחפ"ש פולימרי

בחלק זה ניסינו לייצב את המערכת בעזרת חפ"ש פולימרי. חפ"ש מסוג זה אינו יוצר מיצלות ובדרך כלל מסתדר בפני שטח טיפת האמולסיה בכמה נקודות עוגן בצורה בלתי הפיכה. ההשערה היתה כי חפ"ש כזה יכול לייצב ננוקפסולות בצורה טובה ולא יהיה צורך להפריד אותו מהקפסולות משום

שבניגוד ל-CTAC הוא אינו יכול להפריע ליצירת המיקרוקפסולות בשלב השני (שלב ה-Pickering). ה-CTAC יכול ליצור מיצלות ולכן עודפים שלו יכולים בשלב ה-Pickering ליצור מיקרוקפסולות שלא מכילות ננוקפסולות בקליפתן. נבדקו הפולימרים polyvinyl alcohol (PVA) ו-Pluronic P123. החפ"שים נבדקו בריכוזים 1%, 2% ו-4%. כמו כן נבדקו שילובים של החפ"שים עם ריכוזים נמוכים של CTAC. המערכת אופיינה בעזרת מיקרוסקופ סורק אלקטרוניים – SEM (ציור 7)



ציור 7. תמונות SEM של קפסולות שהוכנו בנוכחות חומרים פולימריים כמייצבים. משמאל קפסולות שהתקבלו בנוכחות PVA ומימין קפסולות שהתקבלו בנוכחות Pluronic P123

כפי שניתן לראות מציור 7, לא התקבלו קפסולות במבנה קליפה-ליבה אלא שהתקבלו מבנים לא אופייניים בגדלים מיקרוניים. מבנים דומים התקבלו גם בנוכחות CTAC בריכוז נמוך של 0.05%.

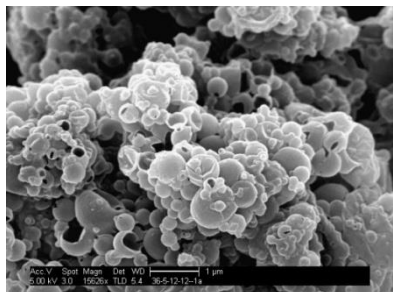
בדיקת הכנת ננוקפסולות בנוכחות שמנים שונים, סוג ואחוז חפ"ש שונים, בסביבה חומצית ובסיסית

בשל התוצאות שהתקבלו עד כה נראה כי מרכיבי המערכת בהם נעשה שימוש אינם מתאימים ליצירת ננוקפסולות ולכן הוחלט לבצע סריקה מקיפה של סוגי שמנים שונים שישמשו כליבת הקפסולה. כל שמן ניבדק ביחד עם החפ"ש הקטיוני CTAB וגם החפ"ש הפולימרי Bu-PVP בריכוזים 0.5%, 2%, 4%, (משקלית מכלל הדוגמא). כל מערכת נבדקה בסביבה חומצית ובסיסית. השמנים שנבחרו הינם isopropyl myristate (IPM), paraffin oil, ו- (OMC) 2-ethylhexyl (2E)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-enoate שמנים אלו נבחרו בשל היותם ממסים טובים לרכיבי המערכת והם פחות מזיקים לסביבה.

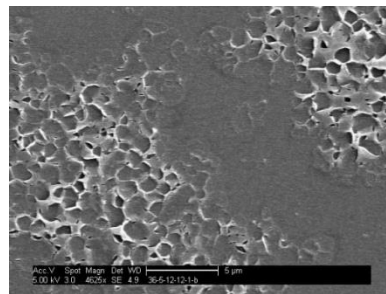
א. תוצאות עבור השמן isopropyl myristate (IPM)

1. Bu-PVP (0.5 %)

סביבה חומצית



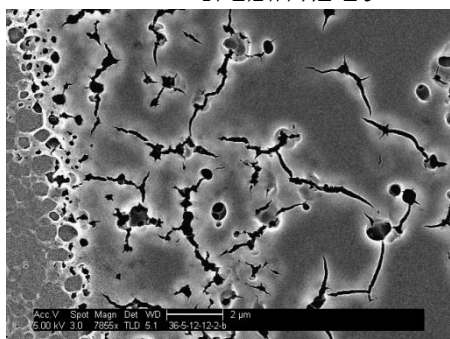
סביבה בסיסית



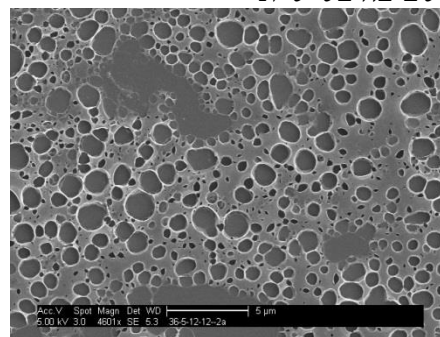
ציור 8. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

2. Bu-PVP (2%)

סביבה חומצית



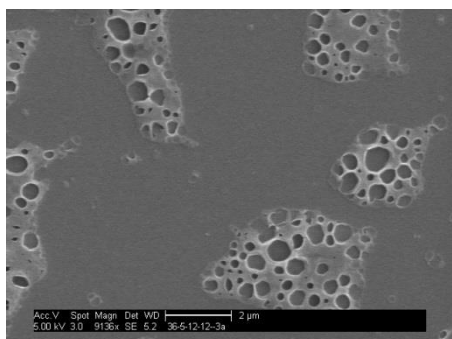
סביבה בסיסית



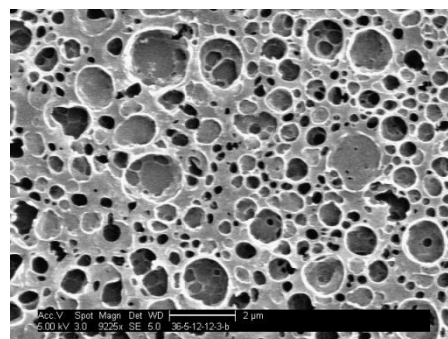
ציור 9. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 2% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

3. Bu-PVP (4%)

סביבה חומצית



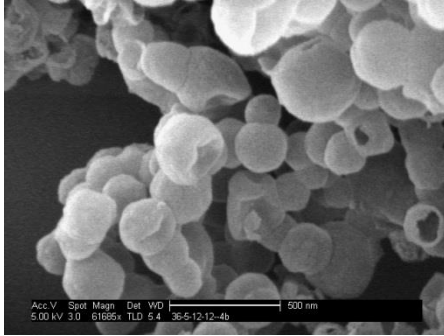
סביבה בסיסית



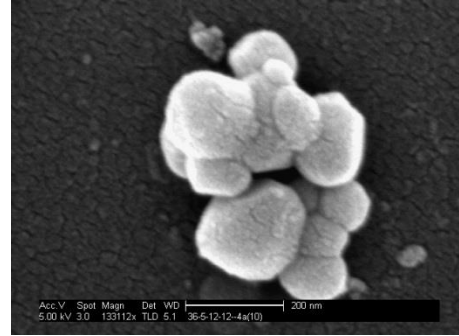
ציור 10. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 4% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

4. CTAB (0.5%)

סביבה חומצית



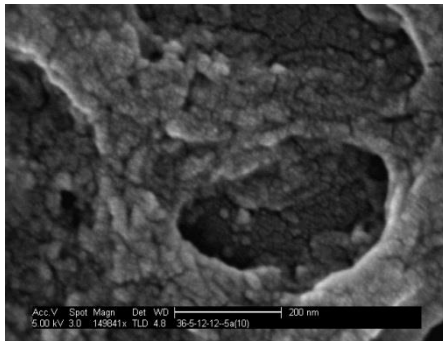
סביבה בסיסית



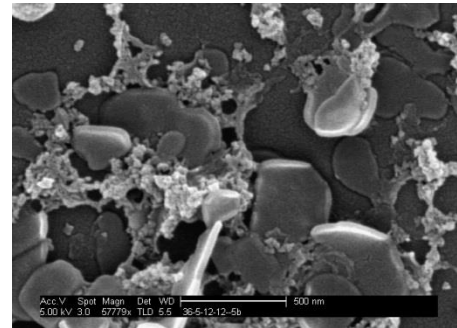
ציור 11. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות CTAB 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

5. CTAB (2%)

סביבה חומצית



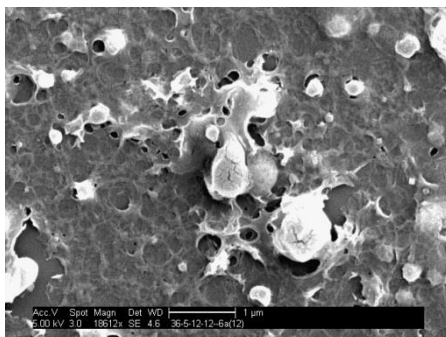
סביבה בסיסית



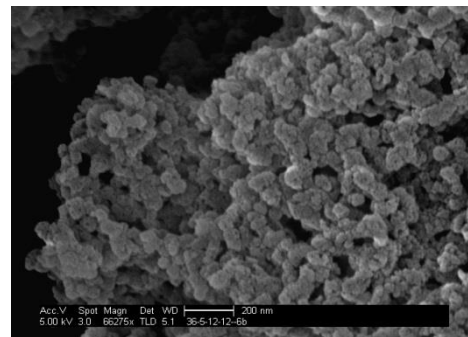
ציור 12. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות CTAB 2% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

6. CTAB (4%)

סביבה חומצית



סביבה בסיסית

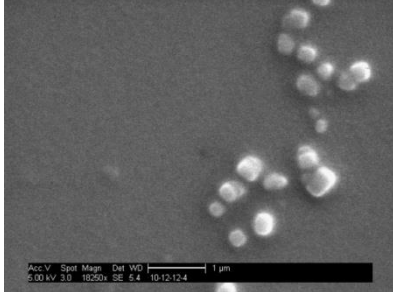


ציור 13. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן IPM שנוצרו בנוכחות CTAB 4% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

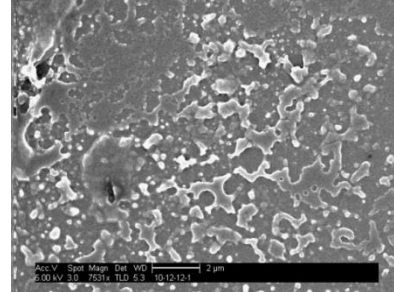
ב. תוצאות עבור שמן פרפין

1. Bu-PVP (0.5%)

סביבה חומצית



סביבה בסיסית



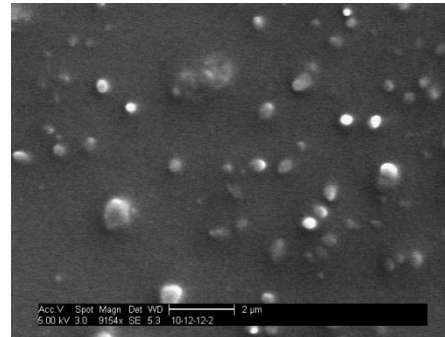
ציור 14. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

2. Bu-PVP (2%)

סביבה חומצית

נוצרו אגרגטים גדולים מאוד

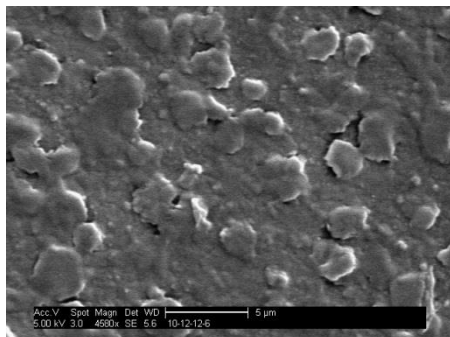
סביבה בסיסית



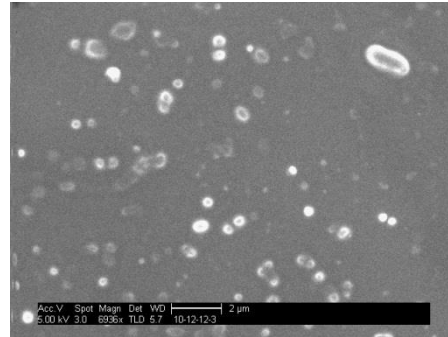
ציור 15. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 2% בסביבה בסיסית (התמונה מימין). בסביבה חומצית נוצרו אגרגטים גדולים שלא היה אפשר לבדוק אותם.

3. Bu-PVP (4%)

סביבה חומצית



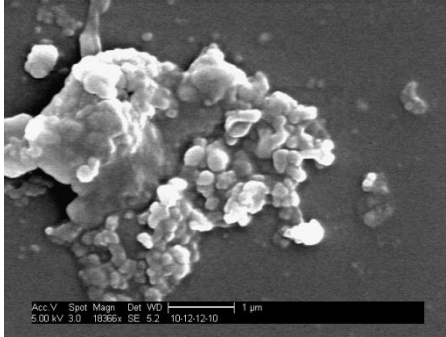
סביבה בסיסית



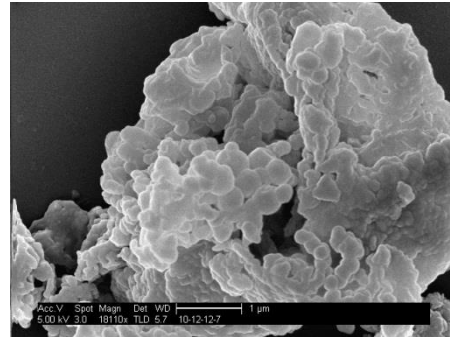
ציור 16. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 4% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

4. CTAB (0.5%)

סביבה חומצית



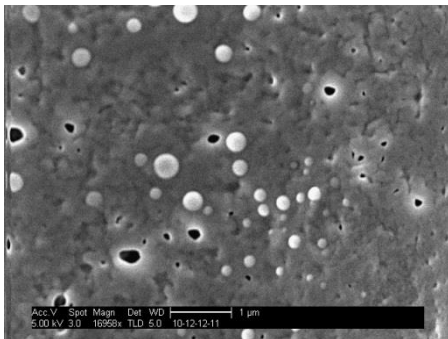
סביבה בסיסית



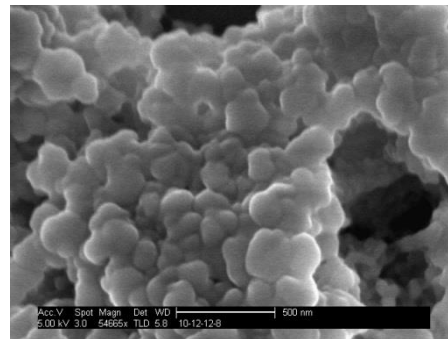
ציור 17. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות CTAB 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

5. CTAB (2%)

סביבה חומצית



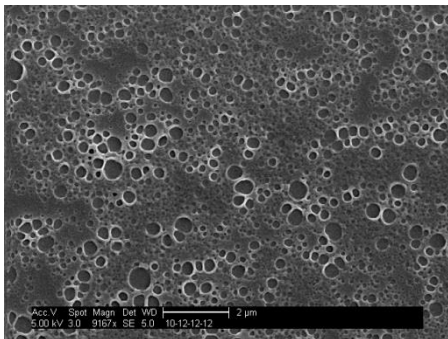
סביבה בסיסית



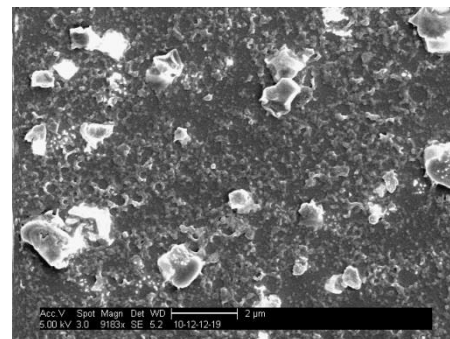
ציור 18. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות CTAB 2% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

6. CTAB (4%)

סביבה חומצית



סביבה בסיסית

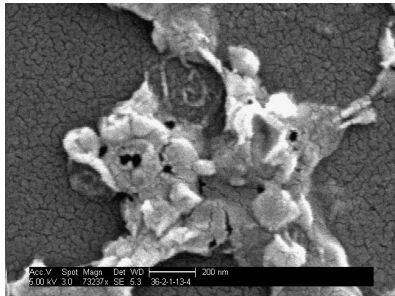


ציור 19. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן פרפין שנוצרו בנוכחות CTAB 4% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

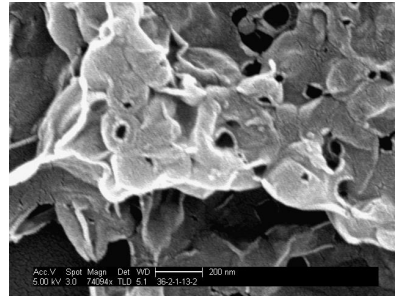
ג. תוצאות עבור שמן OMC

1. Bu-PVP (0.5%)

סביבה חומצית



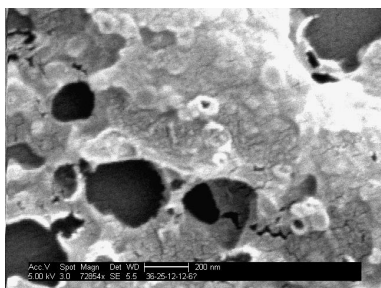
סביבה בסיסית



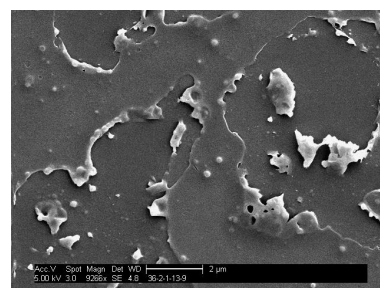
ציור 20. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן OMC שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

2. Bu-PVP (2%)

סביבה חומצית



סביבה בסיסית



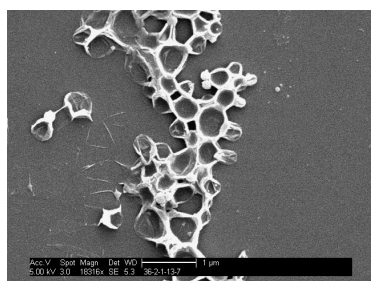
ציור 21. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן OMC שנוצרו בנוכחות Bu-PVP 2% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

3. Bu-PVP (4%)

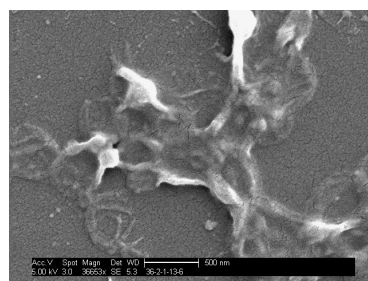
לא נוצרה מערכת שהיה אפשר לבדוק אותה ב-SEM גם בסביבה בסיסית וגם חומצית

4. CTAB (0.5%)

סביבה חומצית

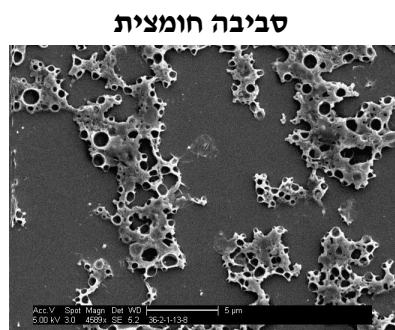


סביבה בסיסית



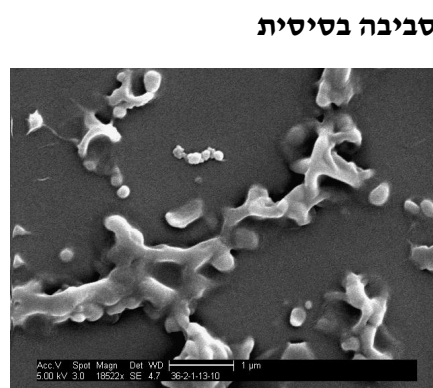
ציור 22. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן OMC שנוצרו בנוכחות CTAB 0.5% בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

5. CTAB (2%)



ציור 23. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן OMC שנוצרו בנוכחות 2% CTAB בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

6. CTAB (4%)



ציור 24. תמונות SEM של הקפסולות עם שמן OMC שנוצרו בנוכחות 4% CTAB בסביבה חומצית (משמאל) ובסביבה בסיסית (מימין)

לפי תוצאות ה SEM שהוצגו בחלקים א-ג ניתן לראות כי המערכות בהן ניתן לראות ננוקפסולות הן בשמן IPM עם 0.5% Bu-PVP ובמערכת עם השמן OMC עם 0.5% CTAB. מערכות אלו מראות קפסולות בגדלים של כ- 500nm. יש לציין כי במערכות אחרות בהן לא נראו קפסולות יכול להיות שעודפי חפ"ש מקשים על האיפיון, אך בשל הקושי להפטר מעודפים אלו הוחלט כי בבחירת המערכת תינתן חשיבות גם ליכולת האיפיון. בשתי המערכות הבחנו במערכת מיקרונית בתמיסה וקיים חשד כי הנוקפסולות מחוברות. חזרנו על הבדיקות ונראה כי התוצאות חזרו בצורה טובה במערכת ה OMC ולכן הוחלט להמשיך עם מערכת זאת.

בשלב השני של מחקר זה רצינו ליצור מיקרוקפסולות שהקליפה שלהן תהיה מורכבת מהנוקפסולות, כאשר הנוקפסולות ישמשו כחומר פעיל שטח על פי שיטת Pickering. לכן הנוקפסולות אשר

התקבלו עם 0.5% CTAB שימשו בניסיונות ליצירת קליפת המיקרוקפסולות לאחר הפרדתן בצנטריפוגה ושטיפתן מספר פעמים עם מים. לאחר תהליך השטיפות, ניסינו לפזר אותם שוב במדיום מימי אבל ראינו שהמיקרוקפסולות לא מתפזרות בקלות. כנראה שנשאר עדיין עודף של CTAB אשר גרם להם להיות כאגרטים. בכל אופן החלטנו להמשיך בניסיונות ה-Pickering בהם ניסינו לייצב אמולסיות של שמן פרפין בנוכחות הנוקפסולות הנמצאות כאגרטים בריכוז משתנה של 0.5% עד 10%. ההנחה הייתה שאגרטים אלו יתפרקו בתהליך ההתארגנות של הנוקפסולות בשטח הפנים של טיפת שמן הפרפין. בכל אופן, לאחר כ- 24 שעות של ערבוב ראינו שיש הפרדת פאזות ולא הצלחנו לזהות מבנה של קפסולות במיקרוסקופ אופטי. אותה תופעה התקבלה גם כשהוספנו TEOS על מנת לגשר בין הנוקפסולות בשטח הפנים של טיפת שמן הפרפין.

סיכום עם שאלות מנחות

מטרות המחקר תוך התייחסות לתוכנית העבודה. מטרת המחקר הינה פיתוח תוארית אחת שתכליל בו זמנית שני חומרים דמויי פרומונים ושליטה בקצב נידופם ופעילותם בצורה נפרדת.
עיקרי התוצאות. בשנה שהוקצבה למחקר זה הצלחנו לפתח שיטה להכנת נוקפסולות של סיליקה ולשלוט בגודלן דרך שינוי סוג החפ"ש וריכוזו. ככל שריכוז החפ"ש הוא יותר גדול ניתן לקבל נוקפסולות יותר קטנות. בנוסף לכך, חפ"ש יותר הידרופובי מסוגל לייצב נוקפסולות קטנות גם בריכוזים נמוכים. הצלחנו להראות שפלמור המונומר הסילאני בנוכחות טיפות השמן של OMC ובנוכחות חפ"ש קטיוני יכול ליצר נוקפסולות הניתנות להפרדה בשיטת הצנטריפוגה. הקפסולות האלו שימשו לייצוב אמולסיה של שמן פרפין בתוך מים ללא נוכחות של חפ"ש על פי שיטת Pickering. התוצאות הצביעו על התפרקות האמולסיה לאחר כ- 24 שעות ערבוב.
המסקנות המדעיות וההשלכות לגבי יישום המחקר והמשכו. האם הושגו מטרות המחקר בתקופת הדו"ח? במחקר זה הוכחנו שניתן להכין נוקפסולות של סיליקה וגם לשלוט בגדלים שלהן דרך פרמטרים שונים כגון סוג וריכוז החפ"ש, סוג השמן ורמת pH. בנוסף, הצלחנו למצוא הרכב ספציפי בו ניתן להכין נוקפסולות של סיליקה הניתנות להפרדה בצנטריפוגה. ניתן היה להשתמש בנוקפסולות אלו לייצוב אמולסיות ויצירת מיקרוקפסולות בשיטת ה-Pickering אבל יציבותן הינה מוגבלת למדי.
בעיות שונות לפתרון ו/או השינויים שחלו במהלך העבודה (טכנולוגיים, שיווקיים ואחרים); התייחסות המשך המחקר לגביהן, האם יושגו מטרות המחקר בתקופה שונתה לביצוע תוכנית המחקר. על מנת ליצור מיקרוקפסולות יציבות בשיטת ה-Pickering אשר מכילות בקליפתן נוקפסולות של סיליקה, כנראה שיש צורך באופטימיזציה יותר מורכבת לתהליך זה. אופטימיזציה זו תתבסס על בדיקת שמנים שונים היכולים להשפיע על יציבות המערכת, בדיקה אם שילוב של חפ"שים בריכוזים שונים תביא להשאת את הנוקפסולות בשטח הפנים של טיפות השמן, שילוב מונומרים סילאנים הידרופוביים שונים ושילוב חומרים המסוגלים לצלב סיליקה כגון אלומיניום סולפאט או סידן כלוריד.
הפצת הידע שנוצר בתקופת הדו"ח: עדיין לא
אנו ממליצים לא לפרסם את הדו"ח: בכוונתנו להתבסס על תוצאות אשר בדו"ח ולהמשיך המחקר.

- 1) "Sol-Gel Science", C. Brinker, Academic Press, Inc., **1990**.
- 2) D. Avnir, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 328.
- 3) D. Avnir, T. Coradin, O. Lev and J. Livage, *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, 1013.
- 4) D. Avnir, J. Blum and O. Lev, Reactive Ceramic Nanocomposites with Organic and Bio-Organic Dopants. In *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*; K. H. Jurgens, R. W. Buschow, M. C. Cahn, B. Flemings, E. Ilschner, J. Kramer and S. Mahajan, Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, **2001**.
- 5) R. Ciriminna, M. Sciortino, G. Alonzo, A. Schrijver and M. Pagliaro, *Chem. Rev.*, **2011**, 11, 765.
- 6) "Colloidal Particles at Liquid Interfaces", B. P. Binks and T. S. Horozov, Cambridge University Press, **2006**.
- 7) R. Aveyard, B. P. Binks and J. H. Clint, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2003**, 100-102, 503.
- 8) A. D. Dinsmore, M. F. Hsu, M. G. Nikolaides, M. Marquez, A. R. Bausch and D. A. Weitz, *Science*, **2002**, 298, 1006.
- 9) D. Patra, A. Sanyal and V. M. Rotello, *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 2442.
- 10) F. J. Rossier-Miranda, C. G. P. H. Schroën and R. M. Boom, *Colloid. Surf, A*, **2009**, 343, 43.
- 11) S. Simovic, H. Hui, Y. Song, A. K. Davey, T. Rades and C. A. Prestidge, *J. Control. Release*, **2010**, 143, 367.
- 12) J. Frelichowska, M. A. Bolzinger, J. Pelletier, J. P. Valour, Y. Chevalier, *Int. J. Pharm.*, **2009**, 371, 56.