

Neuartige Materialien für magnetisch bzw. thermisch getriggerte Freisetzungssysteme

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

Dr.rer.nat

von der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen
der Technischen Universität Dortmund
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dipl. Chem. Matthias Thiel

aus

Böblingen

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2014

1. Gutachter/-in: Prof. Dr. Jörg Tiller

2. Gutachter/-in: Prof. Dr. Arno Behr

Dortmund 2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2007 bis Februar 2014 am Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen der Technischen Universität Dortmund angefertigt

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Jörg Tiller dafür bedanken, mir diese Promotion mit der Bereitstellung eines interessanten und reizvollen Themas und der engagierten wissenschaftlichen Betreuung ermöglicht zu haben.

Herrn Dr. Frank Katzenberg danke ich für seine Unterstützung und Engagement zur Überwindung jeglicher Hürden, die sich während der Arbeit ergaben. Seine Hilfsbereitschaft sowie sein wissenschaftliches und handwerkliches Know-How ermöglichten vieles.

Generell möchte ich dem gesamten Lehrstuhl BMP für die angenehme Arbeitsatmosphäre danken, die als Resultat einer guten Mischung aus wissenschaftlichen und nichwissenschaftlichen Unternehmungen sowie kurzen Wegen und vielen offenen Türen vorherrschte und vieles erleichterte.

Frau Monika Meuris danke ich für ihren unermüdlichen Fleiß, ihr Fachwissen sowie ihr Engagement am REM und TEM. Dr. Yi Thomann, Marc Milbradt und Christian Krumm danke ich für ihren Einsatz, durch den die AFM-Aufnahmen meiner Proben erst entstanden. Thorsten Moll bin ich als Ansprechpartner für die vielen alltäglichen Problemen und technischen wie auch organisatorischen Fragestellungen dankbar und möchte ihm ausserdem für die GPC-Messungen und nichtdienstliche Aktivitäten danken.

Frau Elisa Ferrao-Prates und Frau Kristine Katzmarczyk danke ich für ihren Einsatz und ihre Zuverlässigkeit bei der Überwindung der vielen administrativen Hürden.

Dr. Christoph Fik, Dr. Stephan Dech, Ina Schönfeld, Ramona Tillmann, Arne Straßburg, Christian Krumm und Stefan Konieczny, im speziellen für seinen unermüdlichen Einsatz als EDV- sowie SDS-PAGE-Beauftragter, möchte ich für die vielen konstruktiven wissenschaftlichen Diskussionen, Video- und Kochabende, Skatrunden und die Korrektur dieser Arbeit danken. Dr. Benjamin Heuwers, Dominik Quitmann und Robin Höher danke ich für die prompte Hilfe mit DSC, TMA und das ein oder andere Bier oder Duell aufm' Platz. Meinen Praktikanten Markus Kampmann, Alexander Kemper, Pedro Braun-Streb danke ich für ihren Beitrag zum Fortschritt dieser Arbeit. Zusätzlich möchte ich den ehemaligen Freiburger Kollegen Dr. Jan Tobis und Dr. Chau Hon Ho für ihre wissenschaftliche und nichtwissenschaftliche Tips danken. Insbesondere möchte

ich Peter für die Freundschaft, Motivation und Hilfsbereitschaft während der Promotion danken, die viele Rückschläge auffangen konnte.

Dr. Manfred Schrewe, Dr. Matthijs Julsing, Dr. Sjef Cornelissen, PD Katja Bühler & PD Bruno Bühler, Dr. Daniel Kuhn, Dr. Kaoru Takachigawa, Dr. Rainer Groß, Dr. Frank Eiden, Dr. Özde Ütkür und Dr. Reto Ruinatscha danke ich für alle Tipps, die willkommenen Abwechslungen durch Fussball, Laufen und die eine oder andere Freizeitaktivität, die immer einen wichtigen Ausgleich boten. Ebenfalls möchte ich auch meinen aktuellen und ehemaligen Mitbewohnern Linda Putas, Mirja Blank, Dennis Kröll und Christoph Pass für die vielen gemeinsamen Stunden in Dortmund danken.

Ein besonderer Dank aber gilt meiner Familie, die mich bedingungslos mein ganzes Studium hindurch bis zum Abschluss dieser Arbeit unterstützt hat.

Publikationen

- C.H. Ho, M. Thiel, S. Celik, E. Odermatt, I. Berndt, R. Thormann, J. C. Tiller „Conventional and microwave-assisted synthesis of highly branched polylysine towards amphiphilic core-shell nanocontainers for metal nanoparticles”; *Polymer* **2012**, 53,(21), 4623-4630.
- M. Thiel, S. Celik, M. Almozaik, A. Kemper, C. Krumm, J. C. Tiller „Synthesis of temperature responsive core-shell nanocontainers for controlled release coatings”; in Bearbeitung.
- M. Thiel, M. Meuris, J. C. Tiller „Magnetically triggered Hydrogels”; in Bearbeitung.
- M. Thiel, M. Milbradt, G. Cordes, J.C. Tiller „Impregnated amphiphilic polymer conetwork membranes for chiral separation“ *Polymer Preprints (ACS)* **2012**, 53, (1), 105-106.
- M. Thiel, C.H. Ho, J. C. Tiller, „Nanocontainers based on hyperbranched Polylysine”, *Scientific Highlights TU Dortmund* **2012**, 15.

Poster

- Thiel, M.; Tiller, J.C.; “Synthesis and characterization of magnetically isolated APCN micro particles for enzymatic catalysis” *19th Polymer Networks Group Meeting*, Polymer Networks: Chemistry, Physics, Biology and Applications Larnaka (Zyp) **2008**.
- Thiel, M.; Dech, S.; Tobis, J.; Bruns, N.; Tiller, J.C.; “Nanophase separated amphiphilic aonetworks and their versatile applications” *Tag des BCI*, TU Dortmund **2009**.
- Thiel, M.; Dech, S.; Tiller, J.C.; “Functional nanophase separated amphiphilic conetworks” *Tag der Chemie*, TU Dortmund **2010**.
- Thiel, M.; Milbradt, M.; Cordes, G.; Tiller, J.C.; “Impregnated amphiphilic polymer conetwork membranes for chiral separation.” *243rd American Chemical Society National Meeting*, San Diego (USA) **2012**.

Inhaltsverzeichnis

1. Motivation:	1
1.1 Polymer-gestützte Freisetzung	1
1.1.1 pH-sensitive Freisetzung	4
1.1.2 Metabolit-sensitive Freisetzung	5
1.1.3 Photokatalytisch stimulierte Freisetzung	6
1.1.4 Temperatur-stimulierte Freisetzung	10
1.1.5 Magnetisch stimulierte Freisetzung	16
2. Aufgabenstellung	19
2.1 Untersuchung der Adressierbarkeit von Magnetitpartikeln in amphiphilen Polymerconetzwerkpartikeln und Hydrogelen	19
2.2 Thermisch induzierte Freisetzung durch amphiphile Core-Shell Partikel als Temperatur-responsive Nanocontainer	19
3. Ergebnisse & Diskussion	22
3.1 Magnetisch steuerbare, amphiphile Polymerconetzwerkpartikel	22
3.1.1 Einleitung - Magnetisch abtrennbare Freisetzungssysteme	22
3.1.2 Einleitung - Amphiphile Polymerconetzwerke	23
3.1.3 Synthesen	24
3.1.3.1 Darstellung Magnetit als „magnetischer Trigger“	24
3.1.3.2 Synthese von magnetischen APCN-Mikropartikeln im bekannten Mikro Set-Up	27
3.1.3.3 Synthese homogener, magnetischer APCN Mikropartikel im Reaktor	28
3.1.4 Charakterisierung der APCN Mikropartikel	30
3.1.4.1 Größenverteilung der APCN Mikropartikel	30
3.1.4.2 Magnetitverteilung innerhalb der APCN Mikropartikel	32
3.1.4.3 Strukturierung der Phasen der PHEA-/PDMS Partikel	34
3.1.4.4 Chemische Zusammensetzung der APCN Mikropartikelphasen	35
3.1.5 Magnetische Steuerung der APCN-Mikropartikel	41
3.2 Magnetisch triggerbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen	43
3.2.1 Einleitung - Hydrogele	43
3.2.2 Einleitung - Magnetisch getriggerte Gele	44
3.2.3 Einleitung - Hydrogelator 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalin-sulfonsäure Natriumsalz (OHD)	46
3.2.4 Einleitung - Hydrogelator Bolaamphiphil	48

3.2.5	Ergebnisse – Magnetisch triggerbare Hydrogele	50
3.2.5.1	Einlagerung von Magnetit in OHD	50
3.2.5.2	Charakterisierung der magnetischen Triggerung von OHD	52
3.2.5.3	Einlagerung von Magnetit in BOLA.....	58
3.2.5.4	Charakterisierung der magnetischen Triggerung von BOLA	60
3.2.6	Einleitung - Magnetit-Pickeringemulsionen	63
3.2.6.1	Untersuchungen zu den Zusammensetzungsparametern der stabilen Pickeringemulsion	64
3.2.6.2	Magnetisches Auslösen der Magnetit-Pickering-Emulsion	73
3.2.6.3	Einleitung - PHIPE Magnetit-Polymerschaum aus Magnetit gestützten Pickeringemulsionen	75
3.2.6.4	Darstellung von PHIPE mit hochkonzentriertem Magnetitanteil... 76	
3.3	Amphiphile Core-Shell Partikel als Beschichtung für Temperatur responsive Freisetzung	86
3.3.1	Vergleichende Synthese bezüglich des Verzweigungsgrades von thermisch und Mikrowellen assistiert polymerisiertem Polylysin	87
3.3.1.1	Der Verzweigungsgrad	91
3.3.1.2	Bestimmung des Verzweigungsgrades der verschiedenen Polylysine	92
3.3.2	Mikrowellen assistierte Polymerisation von Poly-Lysin-co-Leucin... 100	
3.3.2.1	Strukturelle Charakterisierung der verschiedenen Poly-Lysin-co-Leucine	103
3.3.2.2	Bestimmung Verzweigungsgrad des Poly-Lysin-co-Leucin	106
3.3.2.3	Beladungskapazität des Poly-Lysin-co-Leucin in Chloroform	112
3.3.3	Einleitung - Wirt-Gast-Systeme durch Poly(2-R-oxazolin)	116
3.3.3.1	Grafting-to von PROx auf PLcL für Core-Shell-Systeme	118
3.3.3.2	Strukturanalytik der PLcL-g-PROx.....	121
3.3.3.3	<i>Grafting-onto</i> von PMeOx _{4,3} auf MWPL	127
3.3.3.4	Strukturanalytik des MWPL-g-PMeOx _{4,3}	129
3.3.3.5	Strukturinterpretation der verschiedenen PLcL-g-PROx Graft-copolymerfilme per AFM.....	130
3.3.3.6	Beladungskapazität der PLcL-g-PROx in Chloroform.....	141
3.3.3.7	Beladungskapazität des PMeOx funktionalisierten PLcL und MWPL.....	144
3.3.3.8	Charakterisierung des Temperaturverhalten des GHE-MWPL, des PLcL, PLcL-g-PBuOx _{2,6}	146

3.3.4	Freisetzung aus Temperatur-responsiven Core-Shell-Filmen	153
3.3.4.1	Freisetzung im Vergleich zu mikrowellenassistierten GHE-Polylysine	155
3.3.4.2	Freisetzung aus PLcL-g-PBuOx _{2.6}	160
3.3.4.3	Freisetzung aus PLcL-g-PBuOx _{5.1}	165
3.3.4.4	Freisetzung aus dem PLcL-g-PPhOx _{3.1}	168
3.3.4.5	Freisetzung von Acetylsalicylsäure und Pyridoxin*HCl aus PLcL-g-PBuOx _{2.6}	169
4.	Zusammenfassung.....	173
4.1	Magnetisch steuerbare, amphiphile Polymerconetzwirkpartikel.....	173
4.2	Magnetisch triggerbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen	174
4.2.1	Magnetisch schaltbares OHD und BOLA.....	175
4.2.2	Magnetit-Pickeringemulsion.....	176
4.3	Amphiphile Core-Shell Partikel als Beschichtung für Temperatur responsive Freisetzung	178
4.3.1	Struktur von TPL, MWPL, PLcL.....	178
4.3.2	PLcL-g-PROx und ihre Eigenschaften	180
4.3.3	Temperatur-sensitive Freisetzung aus PLcL-g-PROx.....	182
5.	Experimenteller Teil	185
5.1	Materialien.....	185
5.2	Methoden	186
5.3	Synthesen	191
5.3.1	Synthese APCN Mikropartikel	191
5.3.1.1	Synthese der hydrophoben Oleate-stabilisierten Magnetit-Partikel	191
5.3.1.2	Präparation der magnetischen, amphiphilen Mikropartikel im Mikro Set-Up	192
5.3.1.3	Präparation von magnetischen, amphiphilen Mikropartikeln im Reaktor.....	193
5.3.2	Magnetisch schaltbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen zur Darstellung von Polymeren mit hoher interner Phase.....	193
5.3.2.1	Synthese von 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz	193
5.3.2.2	Synthese BOLA.....	195
5.3.2.3	Präparation der Aceton-basierten Magnetitdispersion.....	197
5.3.2.4	Präparation von Magnetit-haltigem OHD-Hydrogel	197

5.3.2.5	Präparation von Magnetit-haltigem BOLA-Hydrogel.....	197
5.3.2.6	Xerogele	197
5.3.2.7	Magnetit-Pickeringemulsion.....	198
5.3.2.8	PHIPE aus Magnetit Pickeringemulsion	198
5.3.3	Synthesen PLcL.....	198
5.3.3.1	Synthese von thermischen Polylysin (TPL)	198
5.3.3.2	Mikrowellen-assistierte Synthese von Polylysin.....	199
5.3.3.3	Synthese von 2,4-dinitrophenyliertes Polylysin (DNP-TPL/MWPL)	200
5.3.3.4	Synthese von Di-2,4-Dinitrophenyliertem Lysin (di-DNPL)	200
5.3.3.5	Hydrolysis of DNP Δ -PL.....	201
5.3.3.6	Mikrowellen assistierte Synthese von Polylysine-co-Leucin (PLcL).	201
5.3.3.7	Derivatisierung von MWPL mit Glycidylhexadecylether (GHE)..	202
5.3.3.8	<i>Grafting-to</i> von Poly(2-R-oxazolin) an Polylysine-co-Leucin	202
5.3.3.9	Darstellung von Succinimidylcarbonate-Poly-2-Methyloxazolin (SC-PMeOx)	204
5.3.3.10	<i>Grafting-onto</i> von PMeOx auf MWPL	204
5.3.3.11	Einkapseln der Farbstoffe/Wirkstoffe	205
5.3.3.12	Freisetzungsexperiment	205

Abkürzungsverzeichnis

α -CT	α -Chymotrypsin
Abb.	Abbildung
AFM	atomic force microscopy (engl.) – Rasterkraftmikroskopie
AOT	Bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinat
APCN	amphiphile Polymerconetze
APEE	N-Acetyl-L-Phenylalaninethylester
APPE	N-Acetyl-L-Phenylalaninpropylester
APS	Ammoniumperoxodisulfat
ASS	Acetylsalicylsäure
ATR-FTIR	abgeschwächte Totalreflexion Infrarotspektroskopie per Fouriertransformation
BA	Butylacrylat
BBY	Bismarck Braun Y
BK	Beladungskapazität
BMA	Butylmethacrylat
BOLA	Bolaamphiphil
CTAC	Cetyltrimethylammoniumchlorid
CMC	critical micell concentration (engl.) – kritische Mizellbildungs- konzentration
CTC	Chlortetracylin
DB	degree of branching (engl.) - Verzweigungsgrad
DLS	dynamic light scattering engl. - dynamische Lichtstreuung
DNP	2,4-Dinitrophenyl
DS	Disuccinimidylcarbonat
DSC	differential scanning calorimetry (engl.) dynamischer Differenzkalorimetrie
DVB	Divinylbenzol
EA	Elementaranalyse
EC	Ethylcellulose
FNa	Fluorescein-Natriumsalzes
GC	Gaschromatographie
Gew. %	Gewichtsprozent
GHE	Glycidylhexadecylether
GHE ₁₅ -PEG ₈₅ -TPL	15% GHE / 85 % PEG funktionalisiertes TPL
GPC	Gelpermeationschromatographie
Gl.	Gleichung
HEA	Hydroxyethylacrylat
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
HIPE	high internal phase emulsion (engl.) – Emulsion mit hoher interner Phase
¹ H-NMR	nuclear magnetic resonance (engl.) ¹ H-Kernresonanz- spektroskopie

HPLC	high pressure liquid chromatography (engl.) - Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IPN	interpenetrierende Netzwerke
KR	Kongorot
LCST	lower critical solution temperature (engl.) - untere kritische Lösungstemperatur
LMWH	low molecular weight hydrogelator (engl.) – niedermolekularer Hydrogelator
MG	Molekulargewicht
Mn	numerisches Molekulargewicht
MNP	magnetische Nanopartikel
mPEG-g-PEI	PEGylierten Polyethylenimin
mPEGgD100-TPL	100% PEGyliertes thermisches Polylysin
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
MTK	minimale toxische Konzentration
MWK	minimale wirksame Konzentration
MWCO	molecular weight cut off (engl.) – Molekulargewichts- begrenzung
MWPL	per Mikrowelle synthetisiertes Polylysin
NBA	Nilblau A
OHD	1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz
Ö/W	Öl in Wasser-Emulsion
PAA	Polyacrylsäure
PAAm	Polyacrylamid
PAH	Polyallylamin
PAmMA	Polyammoniummethacrylatcopolymer
PBA	Polybutylacrylat
PBuOx	Poly-2-Butyloxazolin
PDEAAm	Poly-N,N-diethylacrylamid
PDI	Polydispersitätsindex
PDMAEMA	Poly-N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat
PDMS	Polydimethylsiloxan
PDMS-MA ₂	α,ω-Dimethacryloxypropylpoly(dimethylsiloxane)
PEG	Polyethylenglykol = PEO
PEGMA	PEG-funktionalisiertes Polymethacrylat
PEO	Polyethylenoxid
PEtOx	Poly-2-Ethyloxazolin
PEVA	Polyethylen-vinylacetate
PHEA	Polyhydroxyethylacrylat
PHEMA	Polyhydroxyethylmethacrylat
PHIPE	Polymerschäume mit hoher interner Phase
PiPrOx	Poly-2-Isopropyloxazolin
PLA	Polylactid
PLcL	Polylysin-co-Leucin
PLGA	Polylactid-co-glycoid

PNIPAAm	Poly-N-isopropylacrylamid
PMeOx	Poly-2-Methyloxazolin
PPhOx	Poly-2-Phenyloxazolin
PPI	Polypropylenimin
PPO	Polypropylenoxid
PROx	Poly(2-R-oxazolin)
PS	Polystyrol
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVA	Polyvinylalkohol
PVAc	Polyvinylacetat
PVCL	Poly-N-vinlycaprolactam
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RAFT	reversible addition–fragmentation chain transfer (engl.) - Reversible Additions-Fragmentierungs Kettenübertragungs- polymerisation
REM	Rasterelektronenmikroskopie
Rh	hydrodynamischer Radius
ROMP	ring opening metathesis polymerization (engl.) - Ring öffnende Polymerisation
S	Styrol
SDS-PAGE	Natriumdodekylsulfat-Polyakrylamid-Gelelektrophorese
Tab.	Tabelle
TEGDMA	Triethylenglykoldimethacrylat
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TFA	trifluoroacetic acid (engl.) - Trifluoressigsäure
T _g	Glasübergangstemperatur
T _M	Temperaturmaximum
TMS	Trimethylsilyl-Schutzgruppe
TPL	thermisch polymerisiertes Polylysin
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
UCST	upper critical solution temperature (engl.) - obere kritische Lösungstemperatur
UV/VIS	Ultraviolett/ Visuell
VE-H ₂ O	Vollentsalztes Wasser
Vit B6	Pyridoxin*HCl
Vol.%	Volumenprozent
W/Ö	Wasser in Öl-Emulsion

1. Motivation:

Die vollständige Kontrolle der Wirkstoffverteilung und -konzentration ist das Ziel bei der Entwicklung von neuen Darreichungsformen. Im Idealfall können Wirkstoffe gezielt zu ihrem Einsatzort dirigiert werden, um dort am betroffenen Gewebe in gewünschter Konzentration ihre Wirkung zu entfalten.

Verschiedene Faktoren sind für den Einsatz der Wirkstoffe wichtig. Schwer lösliche Wirkstoffe müssen für die Anwendung entweder dispergiert (z.B. Nanosuspensionen^[1], -kristalle^[2]) oder inkorporiert in oder auf andere Strukturen (z.B. Nanopartikel) eingesetzt werden. Im Fall von hydrophilen Wirkstoffen jedoch muss die ungehemmte Freisetzung reduziert werden. Zusätzlich erhöhen sich die Stabilität und die Dauer der Wirksamkeit durch die entsprechende Umhüllung des Wirkstoffs^[3].

Den Hauptnachteil der Nanopartikel stellt zum einen die Agglomeration während der Lagerung und Handhabung dar, durch die sich die Partikel zu größeren Domänen sammeln und somit ihre Eigenschaften verändern. Zum anderen kann die Anreicherung von nicht zersetzbaren, hydrophoben Nanopartikeln (wie TiO₂, PTFE), wie sie im Einsatz für Therapien von chronischen Erkrankungen auftritt, zu Problemen führen, da diese Partikel sich lange im Blutkreislauf aufhalten und das Kleinhirn erreichen können^[4].

1.1 Polymer-gestützte Freisetzung

Eine Möglichkeit, die Effizienz von Wirkstoffen zu steigern, stellt die Darreichung der Wirkstoffe eingekapselt in Polymermatrices dar. Aus diesen kann der Wirkstoffe gezielt freigesetzt werden, um so ein Überschreiten der minimal wirksamen Konzentration, siehe **Abb. 1.1**, zu gewährleisten. Da eine erhöhte Akkumulierung des Wirkstoffes^[5] Nebeneffekte verursachen kann, sollte ein Überschreiten der minimalen toxischen Konzentration verhindert werden. Dies ist besonders wichtig in Fällen von Diabetis, Epilepsie, Asthma und Bluthochdruck, wo durch eine Reduktion der Nebenwirkungen dem Patienten während der Anwendung erheblich geholfen werden kann.

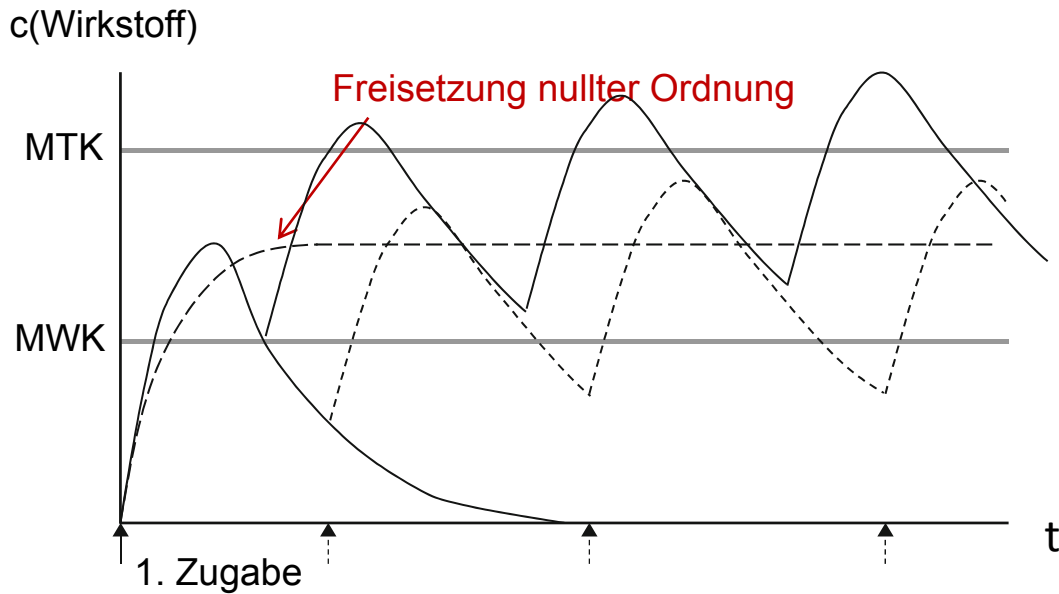


Abb. 1.1: Darstellung des Konzentrationsfensters für die nicht-toxische Applikation von Medikamenten (Konzentration gegen die Zeit) mit der minimalen wirksamen Konzentration (MWK) und der minimalen toxischen Konzentration (MTK). Die Pfeile stellen Zugabe eines schnell abbaubaren Wirkstoffs dar^[6].

Für das Design der Freisetzungssysteme bedeutet dies einen Spagat zwischen einer möglichst einfachen Freisetzungssystemform, die jedoch effektiv Wirkstoffe an die gewünschte Einsatzorte transferiert und einem möglichst nicht toxischen, biokompatiblen Grundgerüst, welches in einer passenden Geschwindigkeit abhängig vom Symptom Wirkstoffe freisetzt^[7]. Standardmäßig wird dies durch Diffusion geregelt.

Die Freisetzung des Wirkstoffs kann durch den Massentransport per Diffusion gemäß dem 1. Fick'schen Gesetz ausgedrückt werden. Dieses beschreibt den Fluss J , die Anzahl an Teilchen dN , die innerhalb eines Zeitraum dt durch eine Fläche A diffundieren, siehe **Gleichung 1.1**. Der Fluss J kann auch als Produkt des Diffusionskoeffizienten und des Konzentrationsgradienten in z -Richtung (dc/dz) formuliert werden.

Gleichung 1.1: 1. Fick'sches Gesetz der Diffusion für den Massentransport.

$$J = \frac{dN}{A dt} = -D \frac{dc}{dz}$$

Bei einer Freisetzung nullter Ordnung werden die abbaubaren Wirkstoffe kontinuierlich und unabhängig von der Konzentration in der Matrix freigesetzt, effektiver als es durch die Zugabe von Einzeldosen möglich ist^[6].

Bisher lassen sich diese Typen von Freisetzungssystemen jedoch schlecht für Symptom-sensitive Freisetzung anwenden und auch ihre lokale Wirksamkeit ist auf die manuelle Applikation begrenzt. Es ist daher von Bedeutung neue Matrices zu entwickeln, die speziell diese Bedürfnisse adressieren. Eine Herangehensweise an diese Probleme stellt die Nanowissenschaft dar. Sie ermöglicht eine besser Kontrolle von Erkrankungen durch den Einsatz von Dendrimeren, Partikeln, Mizellen oder Vesikeln als Transportsystem für Wirkstoffe, Kontrastmittel, Proteine oder DNA. Außerdem können „aktive“ Oberflächen die Wundheilung, Regeneration und Biosensorik verbessern^[8].

Eine Möglichkeit Lokal-spezifische, Target-spezifische und Symptom-sensitive Freisetzung zu generieren, ist Stimuli-Responsivität. Als Stimuli-responsive Systeme werden Polymere bezeichnet, die aufgrund einer externen Stimulierung eine abrupte Änderung ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften erfahren^[9]. Andere Bezeichnungen für diese Art von Polymer sind „smarte“^{[10],[11]} oder intelligente^[12] wie auch Umgebungs-sensitive Polymere^[13]. Ihr Prinzip ist in **Abb. 1.2** dargestellt.

c (Wirkstoff)

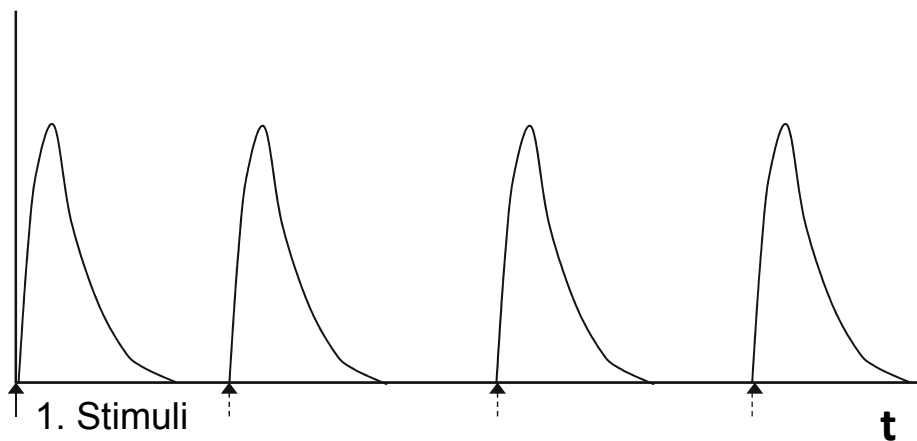


Abb. 1.2: Schematische Darstellung der Stimuli-responsiven Freisetzung aus einer Polymermatrix. Die Pfeile stellen den Stimulus dar, der die Freisetzung (graue Kurve) aus der Matrix startet.

Die Eigenschaftsänderungen dieser Polymermatrices durch einen Stimulus oder auch Trigger können gezielt genutzt werden, um Wirkstoffe freizusetzen, solange dieser Stimulus vorliegt, siehe **Abb. 1.2**. Wenn in Verbindung mit Auftreten eines Symptoms, Targets oder Erreichen des Anwendungsortes ein bestimmter Stimulus auftritt, sind Stimuli-responsive Systeme ideal geeignet, um den Wirkstoffe zu dosieren und applizieren. Ziel dieser Arbeit ist es, durch neue Freisetzungsmatrices einen Beitrag an die Palette der verschiedenen Stimuli-responsiven Materialien zu leisten. In Folge werden die verschiedenen Mechanismen der Stimuli dargestellt.

1.1.1 pH-sensitive Freisetzung

Das Ausnützen von Änderungen des pH-Werts ist die einfachste Methode durch chemische Trigger Freisetzung zu generieren. So lassen sich zum Beispiel am einfachsten durch den Einbau von ionisierbaren Monomereinheiten entlang des Polymerrückgrats pH-sensitive Systeme herstellen. Im ionisierten Zustand sorgen die elektrostatischen Abstoßungen der Gruppen gleicher Ladung für eine Quellung des Polymers. Dabei kann die Triggerung im sauren Milieu durch Einbau von protonierbaren Monomeren (wie Vinylcaprolactam oder verschiedene Acrylamide) und im basischen Milieu durch Einbau von deprotonierbaren Monomeren (wie Acrylsäure und Methacrylsäure) erfolgen. Weitere nicht ionisierbare Comonomere (HEA) können die Stärke der Quellung regulieren. Häufig werden für den Aufbau der Systeme Chitosane, Albumine und Gelatine^[7] eingesetzt.

Für die Freisetzung von Wirkstoffen ist besonders interessant, dass je nach Bereich im Körperinneren ein bestimmter pH-Bereich vorliegt (Magen pH = 1 - 3 bis pH = 5 - 8 im Darm) wodurch eine lokale Wirksamkeit der Systeme ebenso möglich wie die spezielle Anpassung an den Transportweg notwendig ist. Target oder Symptom-spezifisch kann der pH-Wert für die Kur mancher Erkrankung genutzt werden. So weist zum Beispiel Tumorgewebe ein sauren pH-Wert^{[14],[15]} an der äußeren Hülle auf. Währenddessen liegen im Bereich von chronische Wunden die pH-Werte zwischen 7,4 und 5,4 vor^[16].

Die Schwierigkeit bei der Anwendung dieser Systeme ist, dass für das Abschalten des Stimulus die Änderung des pH-Werts revidiert werden muss. Das kann nur

bewerkstelligt werden, falls sich nach erfolgreicher Therapie der pH-Wert des Targets verändert (im Fall von Tumoren/chronischen Erkrankungen) oder durch den Transport innerhalb des Organismus dieser sich ändert (Magen sauer, Ende des Verdauungstrakts basisch). Andernfalls muss die Dosierung innerhalb der Matrix so bemessen werden, dass Stimulus nur den Start der Freisetzung steuert und das Ende durch ein Verarmen des Wirkstoffs eintritt.

1.1.2 Metabolit-sensitive Freisetzung

Der direkteste Ansatz Wirkstoffe Symptom-sensitiv frei zu setzen, stellt die Metabolit-sensitive Freisetzung dar. In diesem Fall wird die Freisetzung direkt durch einen aufgrund der Erkrankung vorliegenden Metaboliten ausgelöst. Ein Vorteil dieses Freisetzungstypus stellt der Verlauf in Kaskaden dar. Ein Beispiel für ein Metabolit-sensitives System ist die Freisetzung von Insulin. Aufgrund des fehlenden körpereigenen Insulins kann der Diabetiker den Glukosespiegel nicht kontrollieren. In dem Metabolit-sensitiven Freisetzungssystem wird durch die Umsetzung der Glukose durch im Netzwerk inkorporierte Glukoseoxidase der Metabolit Glukonsäure gebildet. Durch diesen sinkt im Netzwerk der pH-Wert und das pH-sensitive Netzwerk kann dann aufgrund der pH-Wertabsenkung Insulin freisetzen, bis durch eine abnehmende Glukosekonzentration keine weitere Glukonsäure mehr gebildet wird^[17].

Alternativ kann auch durch den Glukose-getriggerten Gel-Sol-Übergang die Freisetzung von Insulin ausgelöst werden, siehe **Abb. 1.3**. Hierbei wird ein Insulin-beladenes Gel durch die Verknüpfung von Polymer-gebundener Glukose über Concanavalin A, welches Glukose bindet, erzeugt. Unter Anwesenheit weiterer Glukose wird der Verknüpfungspunkt aus dem Gel gelöst, ein Sol entsteht und Insulin wird freigesetzt^[18].

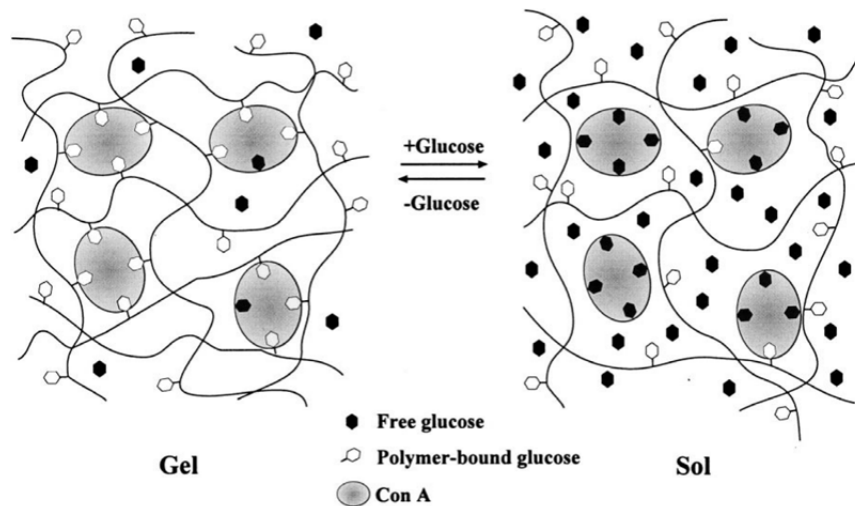


Abb. 1.3: Schematische Darstellung des Glukose-induzierten Gel-Sol-Übergangs durch das Auflösen der Verknüpfungspunkte aus Concanavalin A (Con A) mittels Glukose (glucose)^[13], der zur Glukose getriggerten Insulin Freisetzung angewendet werden kann.

Ein anderes Metabolit-sensitives System stellt die Anbindung von Antibiotika über Linker, die durch Thrombin gespalten werden können, in Polyvinylalkohole dar^[19]. Thrombin wird in offenen Wunden gebildet und katalysiert als Protease bei der Blutgerinnung die Spaltung von Arginin-Glycin-Bindungen im Fibrinogen zu Fibrin. Dieser Effekt wird eingesetzt, um Netzwerke aufzubauen, die zum einen Antibiotika enthalten und zum anderen durch Linker mit Arginin-Glycin-Bindungen vernetzt vorliegen. Bei Anwesenheit von Thrombin durch offene Wunden werden die Linker gezielt abgebaut und Antibiotika freigesetzt.

Insgesamt können durch Metabolit-sensitive Matrices extrem selektive Systeme bereitgestellt werden, die sich durch große Symptom-Sensivität auszeichnen. Um an der richtigen Stelle aktiv zu werden, müssen sie jedoch lokal implantiert werden. Ziel dieser Arbeit ist es dementsprechend Materialien bereitzustellen, die eine ähnlich hohe Responsivität zeigen, denen jedoch allgemeinere Mechanismen für die Triggerung zugrunde liegen.

1.1.3 Photokatalytisch stimulierte Freisetzung

Einen weiteren extrem empfindlichen und schnell umgesetzten Stimulus stellt die Photokatalyse dar. Durch Anregung mit diskreten Wellenlängen im UV- oder sichtbaren Bereich (VIS) werden bei verschiedenen Strukturelementen direkt Veränderungen herbeigeführt, die die Materialeigenschaften verändern. Stellt die Bereitstellung der Strahlung für Oberflächen kein Problem dar, so ist es jedoch für

unzugängliche Stellen möglich, durch optische Fasern die Stimulierung zu erreichen^[7]. Verschiedene Struktureinheiten, wie Azobenzole, Triphenylmethan-leucohydroxide, Nitrobenzyl-Gruppen und Cinnamate, dargestellt in **Abb. 1.4**, können photokatalytisch getriggert werden. Durch UV-Strahlung untergehen Azobenzole (**A**) eine *trans-cis*-Isomerie. UV-initiiert dissoziiert Triphenylmethan-leucohydroxid (**B**) und wird hydrophiler. Dies kann ebenfalls durch die UV-getriggert Abspaltung von Nitrobenzyl-Gruppen erreicht werden (**C**). Außerdem werden Cinnamate (**D**) durch UV-Bestrahlung per 2+2-Cycloaddition vernetzt^[20].

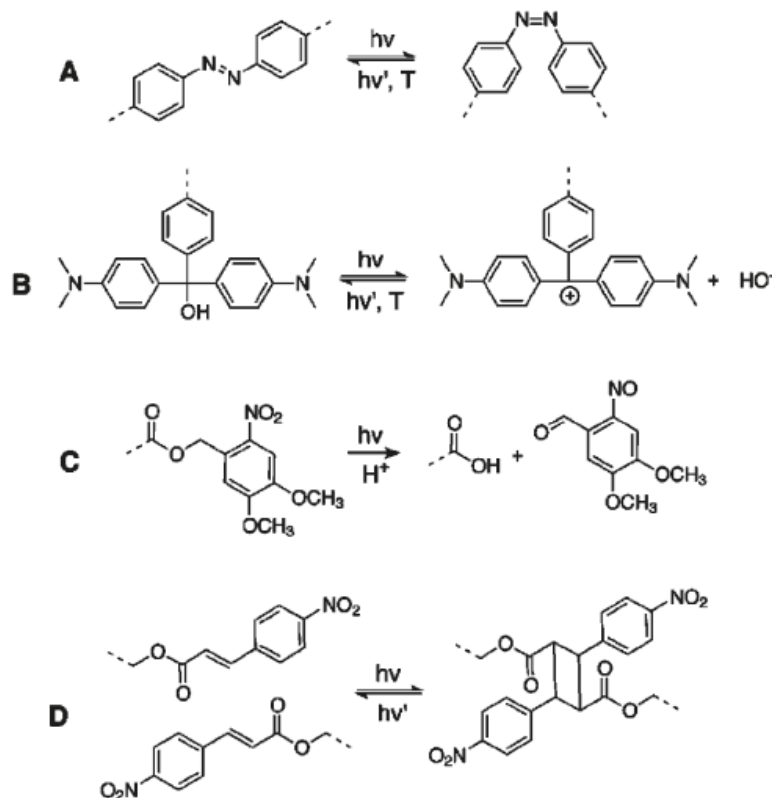


Abb. 1.4: Reaktionsgleichungen UV-getriggelter Umwandlungen verschiedener, wichtiger Struktureinheiten^[20]: (**A**) Schaltung des *trans-cis*-Übergangs eines Azobenzols, (**B**) Dissoziation des Triphenylmethan-leucohydroxides, (**C**) Abspaltung der Nitrobenzyl-Gruppe und (**D**) 2+2-Cycloaddition von Cinnamaten.

Wang et al. konnten unter Anwendung des UV-getriggerten *trans-cis*-Übergangs der Azobenzole aus 100 nm großen Liposomen den Fluoreszenzfarbstoff Calcein deutlich erhöht freisetzen, siehe **Abb. 1.5**^[21]. Möglich war dies, da die *cis*-Konformation des Cholesterin-haltigen Azobenzols Störstellen in der Lipid-Doppelschicht verursacht. Durch Bestrahlung im sichtbaren Bereich wurden diese Störstellen wieder versiegelt.

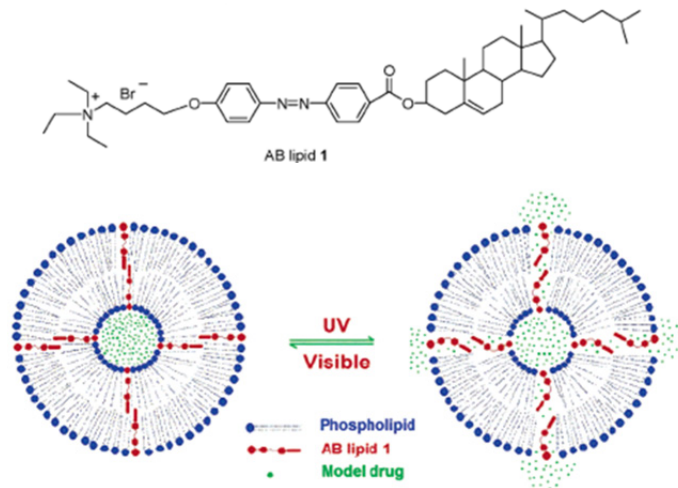


Abb. 1.5: Schematische Darstellung der UV-getriggerten Freisetzung von Calcein (Fluoreszenzfarbstoff) aus ca. 100 nm großen Liposomen durch UV-induzierte Umwandlung des *trans*-Azobenzols zum *cis*-Isomer ^[21]. Wobei das flüssigkristalline Cholesterin in *trans*-Konformation einen Diffusionskanal bildet, der durch VIS-Triggerung wieder verschlossen werden kann.

Irie et al. konnten durch den Einbau eines Triphenylmethanleuco-Derivats in Poly-*N*-isopropylacrylamid(PNIPAAm)-Gele bei 32 °C unter UV-Bestrahlung eine zehnfache Zunahme der Quellung beobachten^[22]. Ein solches System wäre prädestiniert für eine erhöhte Freisetzung im gequollenen Zustand, vorausgesetzt der freizusetzende Wirkstoff wird nicht aufgrund von Dipol-Wechselwirkungen vom Austritt gehemmt. Takagishi et al. nutzten die Erhöhung der Hydrophilie für die erhöhte Freisetzung von *para*-Toluensulfonat aus Kapseln aus Polyacrylsäure und Polyethylenimin^[23] unter UV-Anregung.

Die Freisetzung durch Abspaltung der Nitrobenzol-Gruppen kann nicht reversibel durchgeführt werden. So konnten bereits Almutairi et al. Nilrot durch UV-Triggerung schlagartig freisetzen^[24]. Haag et al.^[25] bewiesen, wie durch die Vernetzung terminaler Nitrobenzole (siehe **Abb. 1.6**) das hydrophile Bengalrosa in Chloroform in hydrophobisiertes, hyperverzweigtes Polyglycerol eingelagert werden konnte und mittels UV-Triggerung 80 % dieses Farbstoffs innerhalb von 60 s freigesetzt werden konnte.

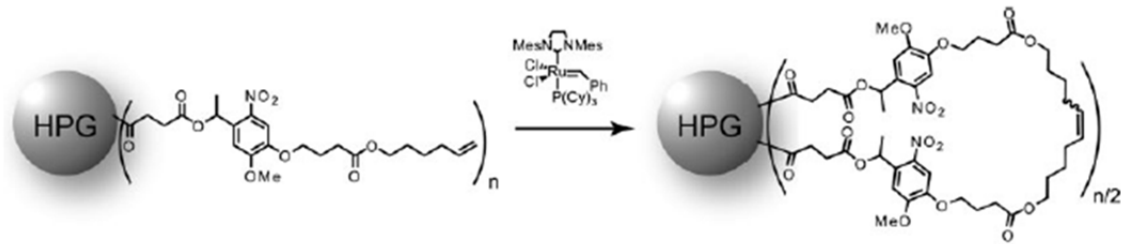


Abb. 1.6: Durch Grubbs-Katalysator (2te Generation) katalysierte Vernetzung der Nitrobenzolderivate durch Ring-schließende Metathese-Reaktion^[25].

Schärfl et al. konnten die Freisetzung von Cyclodextrin durch die UV-getriggerte Spaltung der Kapseln zeigen, die durch Vernetzung von Cinnamat funktionalisierten Polyorganosilikat-Partikeln gebildet werden^[26].

Spiropyrane, siehe **Abb. 1.7**, stellen eine weitere, wichtige Gruppe dar, die sich photokatalytisch triggern lässt. So öffnet sich das hydrophobe, farblose Spiropyran unter UV-Bestrahlung zum hydrophilen, farbigen Merocyanin^[27]. Unter Bestrahlung mit Licht kann diese Änderung der Struktur umgekehrt werden.



Abb. 1.7: Strukturformel der UV-getriggerten Umwandlung einer an Polyethylenoxid (PEO) gebundenen Spiropyran-Einheit (SP) in das farbige, korrespondierende Merocyanin (ME)^[27].

Unter Anwendung des in **Abb. 1.7** dargestellten Spiropyran setzten Matyjaszewski et al.^[27] UV-getriggert Coumarin aus Mizellen durch deren Auflösung frei. Außerdem konnte in Folge auch deren VIS-getriggerte Reformation unter Coumarin-Aufnahme vollzogen werden. Dargestellt ist der Vorgang schematisch in **Abb. 1.8**.

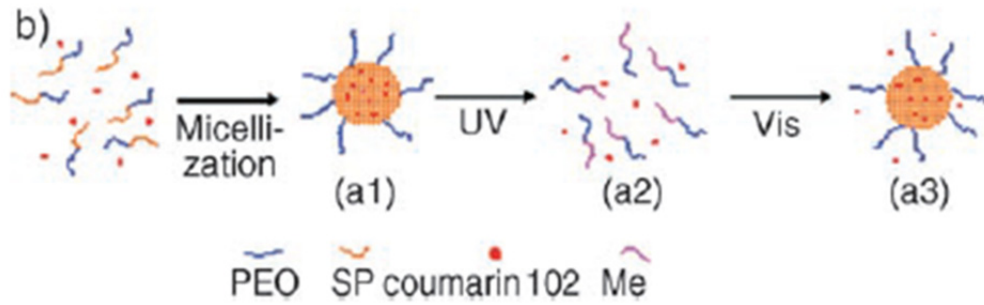


Abb. 1.8: Schematische Darstellung der UV-getriggerten Freisetzung von Coumarin, eines Farbstoffs, aus Mizellen von Spiropyran (SP) funktionalisierten Polyethylenoxid (PEO) und die Neuausbildung der Mizellen durch VIS-Bestrahlung^[27].

Generell ist es nicht möglich mit den photokatalytisch getriggerten Systemen eine Symptom- oder Target-Sensitivität zu erreichen. Da die Systeme für die Triggerung mit definierten Wellenlängen bestrahlt werden müssen, ist der Wirkungsbereich, also die Lokal-Spezifität, klar definierbar, auch wenn die Bestrahlung durch Umwege, wie faseroptische Materialien durchgeführt wird. Die notwendige UV-Bestrahlung der vorgestellten Systeme ist ein Punkt, der es notwendig macht, schonendere Matrices zu entwickeln.

1.1.4 Temperatur-stimulierte Freisetzung

Die vielleicht bestuntersuchte Methode kontrollierte Freisetzung zu erreichen, ist die Stimulierung der Freisetzung durch Temperaturänderungen. Sie stellt eine einfache Möglichkeit dar, die Eigenschaften des Freisetzungssystems zu variieren. Effektiv für diesen Zweck ist das Ausnutzen der unteren kritischen Lösungstemperatur (lower critical solution temperature, eng. LCST), siehe **Abb. 1.9**.

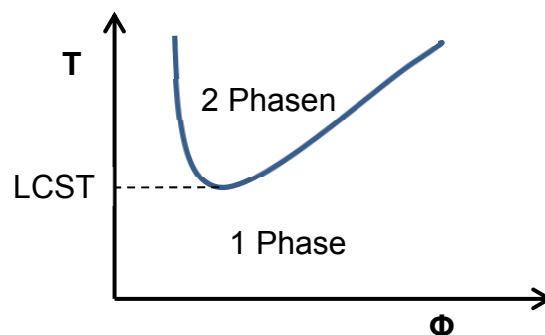


Abb. 1.9: Schematische Darstellung des LCST und des Vorliegens der beiden Komponenten in der Lösung als Diagramm (Temperatur T/ gegen Volumenfraktion Φ).

Der LCST stellt die Temperatur dar, unterhalb der Polymer und Lösungsmittel in allen Verhältnissen als komplett mischbar vorliegen. Wenn der LCST für eine Lösung beispielsweise überschritten wird, so trübt sich die zuvor klare Lösung abrupt ein. Der LCST wird deswegen auch als Trübungspunkt bezeichnet^{[28],[29],[30]}. Da die Hydrophobie des Polymers den LCST beeinflusst, kann dieser durch den Einbau von hydrophoben Copolymeren abgesenkt werden, während der Einbau von hydrophilen Komponenten für eine Erhöhung des LCST sorgt^{[31],[32],[33]}.

Ein seit den 50er Jahren bekanntes und bestens erforschtes Polymer, welches einen LCST in einem Bereich von ca. 32 °C aufweist, ist Poly-*N*-isopropylacrylamid (PNIPAAm)^{[34],[35]}. Ein besonders interessanter Aspekt des PNIPAAm für die Anwendung in Freisetzungssystemen ist die Nähe der LCST zur Körpertemperatur von 37 °C. Bekannt und publiziert sind unzählige weitere Systeme wie zum Beispiel: Poly-*N,N*-diethylacrylamid (PDEAAm) mit einem LCST von 25 – 32 °C^[13], Poly-*N*-vinlycaprolactam (PVCL)^{[36],[37],[38]} mit einem LCST von 25 – 35 °C, Poly-*N,N*-Dimethylaminoethylmethacrylat (PDMAEMA) mit einem LCST von ca. 50 °C^[39], Polyethylenglykol (PEG), mit ca. 85 °C^{[40],[41]} als LCST und verschiedene Poly-*N*-(1-hydroxybutan-2-yl)acrylamid (PHBA) mit einem LCST von ca. 25 °C^[42].

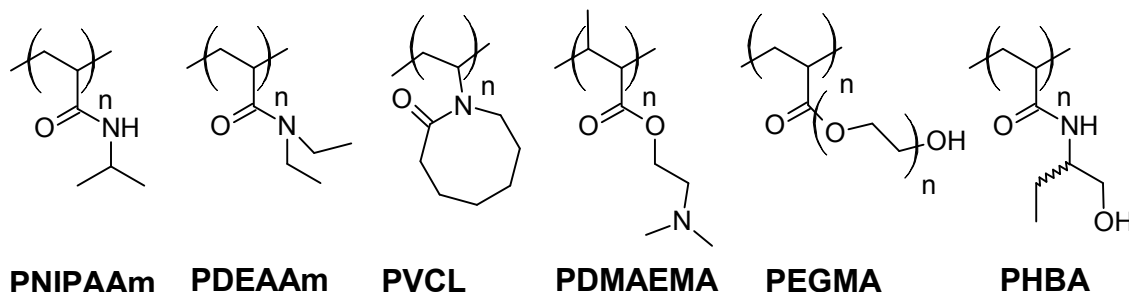


Abb. 1.10: Darstellung der Wiederholungseinheit verschiedener Polymere mit LCST.

Die Bereiche, die für die verschiedenen Systeme angegeben sind, resultieren aus der Temperaturabhängigkeit des LCST vom Molekulargewicht und der Polymerarchitektur^{[43],[44],[45]}. Das Einbringen von Seitengruppen kann den LCST dementsprechend beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist das Polyethylenglykolmethacrylat (PEGMA), für welches je nach Länge der PEG-Seitengruppen der LCST variiert. Unterhalb von zehn PEG-Gruppen am Polymerrückgrat ist der LCST niedriger als der für reines PEG^[46] und variiert dann auch wieder entsprechend der unterschiedlichen Längen des PEG^[28].

Ein weiteres Polymer mit LCST stellt das Blockcopolymer aus Polyethylenoxid (PEO) und Polypropylenoxid (PPO), als Triblockcopolymer kommerziell unter dem Namen Pluronic[®] oder Tetramer (Tetronics[®]) erhältlich bei BASF, dar. Der LCST variiert je nach Blocklänge und statt des hydrophoberen PPO-Blocks kann auch ein Polylactid-Block (PLA) oder Copolymer aus Milchsäure und Glykolsäure als Polylactid-co-glycolid-Block (PLGA) eingesetzt werden. Am LCST untergehen diese Polymere dem Sol-Gel-Übergang, da die hydrophoberen Blöcke aus der Lösung ausfallen und für eine physische Verknüpfung durch Verschlaufungen mit anderen Polymerketten sorgen^[13].

Ein Einsatzgebiet für Polymere mit LCST stellen Blockcopolymere mit einem hydrophoben Polymerblock durch Anordnung um einen eingeschlossenen Wirkstoff in Form von Mizellen dar. 1998 zeigten Chung et. al.^[47] die Einlagerung von Pyren in PNIPAAm-*b*-PS oder PNIPAAm-*b*-C₁₈H₃₅ und das Verhalten der Blockcopolymere mit unterschiedlich langen hydrophoben Blöcken. Die in **Abb. 1.11** vorgestellte Struktur zeigt die Bildung der Mizellen über der kritischen Mizellenbildungskonzentration (CMC), die oberhalb des LCST aufgrund des Kollabierens der solvatisierten PNIPAAm-Ketten agglomerieren. Der hydrophobe Charakter der PNIPAAm-Phase konnte durch die Verteilung des hydrophoben Pyren beobachtet werden. Unterhalb des LCST liegt das Pyren nur im hydrophoben Kern vor, verteilt sich jedoch auch in die PNIPAAm-Hülle oberhalb des LCST.

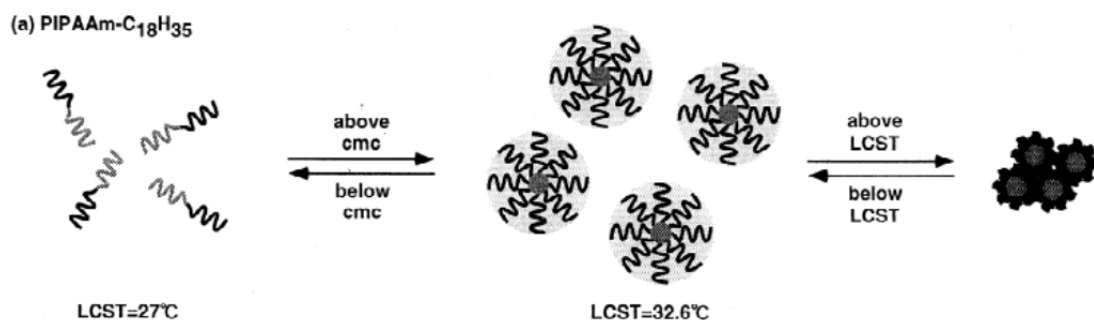


Abb. 1.11: Schematische Darstellung der Mizellenbildung oberhalb des CMC und die Agglomeration der Mizellen oberhalb des LCST^[47].

Generell zeigte sich nur das Anbringen von kurzen hydrophoben Ketten als vorteilhaft, da sich diese im Kern der Mizelle anlagern und den PNIPAAm-LCST nicht beeinflussen. Basierend auf diesem Aufbau sind verschiedene weitere

Systeme entwickelt worden, die sich oberhalb des LCST entweder zum gezielten Einlagern von Zellen^{[48],[49]} eignen oder für die Freisetzung von eingelagerten hydrophoben Wirkstoffen^{[50],[51]}. Im Fall der Freisetzung von hydrophoben Wirkstoffen kann dabei ausgenutzt werden, dass erst oberhalb des LCST der hydrophobe Wirkstoff durch die dann hydrophobisierte Schale des PNIPAAm diffundieren kann.

Eine andere Einsatzmöglichkeit für LCST-haltige Polymere stellen Hydrogele dar. Dreidimensionale Netzwerke können entweder durch physikalische Verknüpfung wie Verschlaufungen der Polymere oder durch die kovalente Verknüpfung ausgebildet werden. Kovalente Hydrogele können gequollen unterhalb des LCST beladen werden. Wenn PNIPAAm vernetzt als Hydrogel vorliegt, kann durch das Verknäulen der solvatisierten Polymerketten oberhalb des LCST und dem damit verbundenen Volumenverlust, siehe **Abb. 1.12**, eingeschlossener Wirkstoff schlagartig freigesetzt werden.

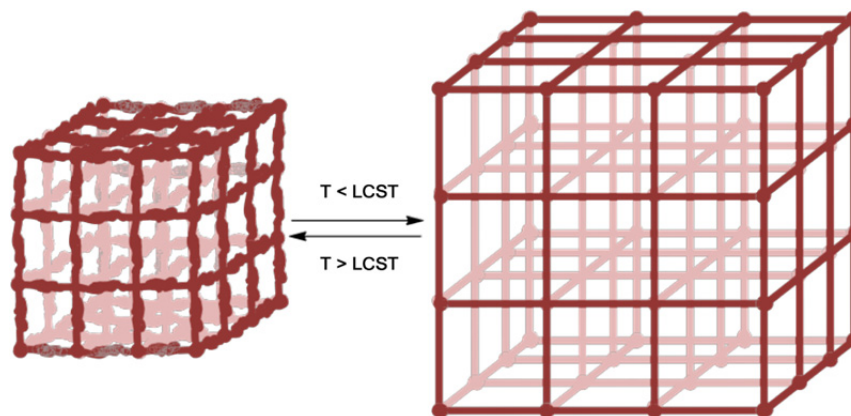


Abb. 1.12: Schematische Darstellung des Anquellens und Schrumpfens eines dreidimensionalen Netzwerkes^[52] gesteuert durch den LCST.

In der Folge kann dann der restliche eingeschlossene Wirkstoff^{[53],[54]} kontrolliert nullter Ordnung freigesetzt werden. Beschrieben wurde dieser kombinierte Freisetzungstyp von Okuyama et. al. für Conetze aus PNIPAAm und Butylmethacrylat (BMA)^[53]. In Kombination mit Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) konnten Jones et al. die Freisetzung von antibakteriellen Zinktetraphenylporphyrin zeigen^{[55],[54]}. Beeinflusst werden kann die Freisetzungsrates durch den Grad der Vernetzung der PNIPAAm-Gele und die chemische Wechselwirkungen des Wirkstoffs mit dem Polymer^{[56],[57]}.

Eine andere Möglichkeit des Einsatzes für thermo-sensitive Polymere stellen die Triblockcopolymere dar, die oberhalb des LCST gelieren. Kan et. al. konnten diese Eigenschaft einsetzen um Öl-in-Wasser Emulsionen mittels PEG-*b*-PLGA-*b*-PEG in Wasser herzustellen, die im Bereich von 20-30 °C gelieren. In die Öltropfen konnte Paclitaxel, ein in der Chemotherapie eingesetztes Zytostatikum, eingelagert werden, welches aus den stabilen Öltropfen gleichmäßig nullter Ordnung austritt^[58].

Neben dem Einsatz für die Freisetzung stellt das "Tissue Engineering" ein weiteres Einsatzgebiet für Polymere mit LCST dar. Aufgrund des LCST lässt sich zum einen die Adsorption/Desorption von Zellen^{[59],[60],[61],[62]} kontrollieren, zum anderen können Polymere mit eingeschlossenen Zellen oberhalb des LCST als Gerüst für den Aufbau von Zellstrukturen angewendet werden^[43] (**Abb. 1.13**).

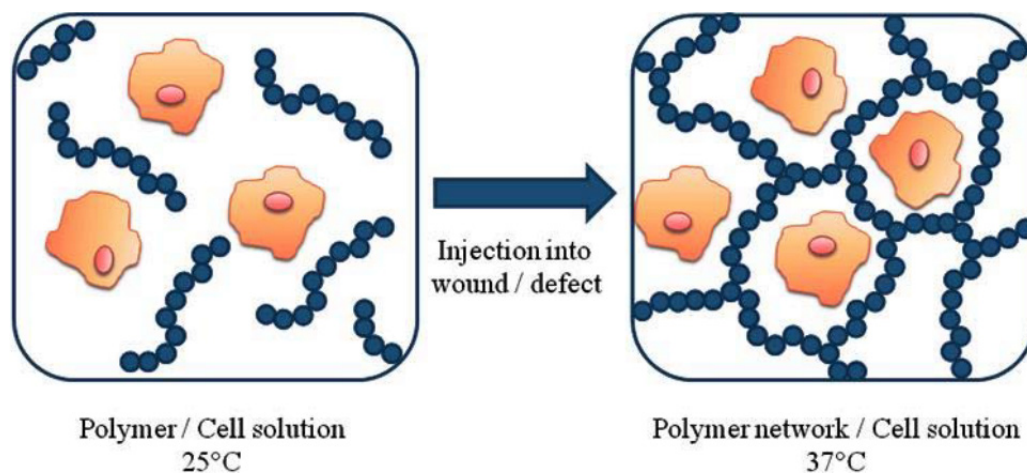


Abb. 1.13: Schematische Darstellung des Einschlusses von Zellen in einem physikalischen Netzwerk oberhalb des LCSTs^[62] für die Injektion an die gewünschte Stelle.

Die Eigenschaften der LCST-haltigen Materialien und ihre Anwendung sind bereits sehr gut untersucht worden und waren bereits Gegenstand vieler Veröffentlichungen. Außerdem ist die Anwendung von LCST-haltigen Systemen durch ihre Löslichkeit limitiert. Deswegen wurde bewusst nach einem anderen Weg gesucht, Stimulus-sensitive Systeme zu entwickeln.

Im Gegensatz zur LCST stellt die obere, kritische Lösungstemperatur (upper critical solution temperature, engl. **UCST**) die Temperatur dar, oberhalb der bestimmte Polymere in Lösungen gehen oder im Fall von chemischen Netzwerken eine erhöhte Quellung vorliegt, siehe **Abb. 1.14**. Während im Zeitraum 2005-2010

ca. 330 Veröffentlichungen mit Polymersysteme den LCST betreffend publiziert wurden, erschienen im gleichen Zeitraum nur 44 den UCST betreffende Publikationen. Nur eine Veröffentlichung darunter betraf ein wässriges System^[63].

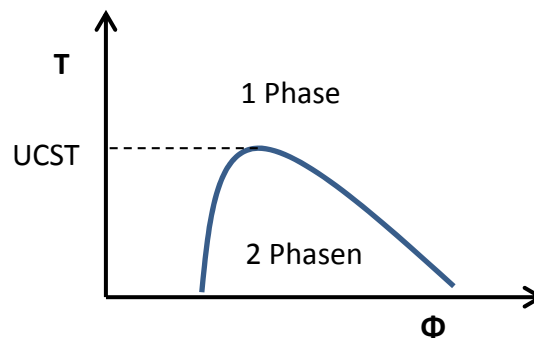


Abb. 1.14: Schematische Darstellung des UCST und des Vorliegens der beiden Komponenten in der Lösung als Diagramm (Temperatur T / gegen Volumenfraktion Φ).

Die beobachteten Effekte treten oberhalb des UCST auf, weil durch die Temperaturerhöhung des Lösungsmittels die Wechselwirkungen (wie zum Beispiel Wasserstoffbrückenbindungen) zwischen den verschiedenen Polymeren kollabieren und die Beweglichkeit der Ketten ansteigt. Dadurch kann die Diffusion eines Wirkstoffs erhöht werden. Exemplarisch konnte dies für interpenetrierende Netzwerke (IPN) aus Polyacrylsäure (PAA) und Polyacrylamid (PAAm) gezeigt werden^{[64],[65]}. Durch *Grafting-to* von β -Cyclodextrin auf das PAA konnte die Eigenschaften des IPN verbessert werden. Durch den so erhaltenen UCST bei ca. 35 °C konnte Ibuprofen als Modelwirkstoff erfolgreich oberhalb dieser Temperatur verstärkt freigesetzt werden^[66]. Die geringe Anzahl der Veröffentlichungen zeigt bereits wie schwierig es ist, Systeme zu finden, die den UCST für stimulierte Freisetzung ausnützen können.

Ein weiterer Temperatur-kontrollierter Effekt, der für Freisetzungssysteme angewendet werden kann und bedeutend leichter in Freisetzungsmatrices integriert werden kann, ist die **Glasübergangstemperatur (T_g)**. Sie gibt die Temperatur an, an dem die glasartigen „eingefrorenen“ Polymerketten langsam ihre Beweglichkeit durch die Erhöhung der Temperatur wiedererhalten und sich in zähflüssige, Gummi-artige Substanzen verwandeln. Mit dem T_g geht die Veränderung von Materialeigenschaften wie Härte und Elastizität einher. Ausserdem verändert sich durch die erhöhte Bewegung der Polymerketten, wie Rotation und Translation, das freie Volumen, der Raum welchen das Polymer zusätzlich zu dem Eigenvolumen beansprucht. Die Größe des freien Volumens

beeinflusst direkt den Diffusionskoeffizienten. Ein größeres, freies Volumen bietet den Wirkstoffen in der Polymermatrix die Möglichkeit, schneller durch die Matrix zu diffundieren.

Experimentell konnte für verschiedene Materialien durch Temperaturerhöhung ein Anstieg des Diffusionskoeffizienten gezeigt werden. Für die Diffusion des Weichmachers Bis(2-ethylhexyl)phthalat in Polyvinylchlorid (PVC) erhöht sich der Diffusionskoeffizient um den Faktor 7,7^[67], für PS und PMMA konnte sogar eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten für die Diffusion von verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen um den Faktor 100 beobachtet werden^[68].

Ein anderes Beispiel für die Erhöhung der Diffusion oberhalb des T_g stellen chirale, amphiphile Polymernetzwerkmembranen aus PHB-*l*-PDMS dar. Tobis^[69] konnte für diese die Zunahme der Diffusion von Orange G durch die PHB-Phase, aufgrund des Wassers als Weichmachers, unterhalb des T_g 's von 62 °C bei 45 °C eine Zunahme der Diffusion um den Faktor 1000 beobachten.

Für die Freisetzungen aus den beschriebenen T_g -sensitiven Systemen ist die Löslichkeit in der Polymermatrix entscheidend. Im Fall von PMMA, PS und PVC werden dementsprechend deshalb entweder hydrophobe Fluoreszenzfarbstoffe oder Weichmacher untersucht. Die Frage ist, ob hydrophilere Substanzen überhaupt diesen Effekt ausnützen können. Wie sich am Beispiel des Polymernetzwerk zeigte, müssen die Polymere für die Diffusion von hydrophilen Komponenten eine Aufnahmefähigkeit von Wasser besitzen. Im Rahmen dieser Dissertation sollen deswegen neue Materialien auf ihre Fähigkeiten zur Freisetzung unter Ausnützung des erhöhten freien Volumens oberhalb des T_g hin untersucht werden.

1.1.5 Magnetisch stimulierte Freisetzung

Ein Vorteil, den die Triggerung durch das Schalten eines magnetischen Feldes bietet, ist die Geschwindigkeit, mit der das Material auf die Veränderung des Feldes reagiert und dass diese Veränderungen kontaktlos initiiert werden können. Im Vergleich dazu finden bei anders stimulierten Systemen die strukturellen Veränderungen, wie Volumenveränderungen, unter der kinetischen Hinderung durch das relativ langsame An- und Abquellen^[70] verzögert statt.

Ein Hauptbereich für den Einsatz von magnetisch getriggerten Systemen ist die Anwendung für die Veränderung der Materialeigenschaften von Polymernetzwerken beim Anlegen von einem homogenen, magnetischen Feld. Die Änderung kann durch die lineare Ausrichtung superparamagnetischen Nanopartikeln innerhalb des Netzwerks erreicht werden, da sich die Partikel, aufgrund der Wechselwirkungen untereinander, als Dipole im Magnetfeld ausrichten. Die Netzwerke können dabei als Filme oder Partikel vorliegen^[71].

Eine andere Nutzungsart kann durch den Einsatz von inhomogenen, magnetischen Feldern erreicht werden, da hier die Wechselwirkung der Partikel mit dem magnetischen Feld dominiert. Das Anlegen sorgt so für eine sofortige Deformation, Größenveränderung oder Agglomerieren des Kunststoffes^[70].

Werden magnetische Nanopartikel einem magnetischen Wechselfeld ausgesetzt, so wird die Umgebung als Produkt der ständigen Neuausrichtung der Partikel entlang der Feldlinien erwärmt. Dieses induktive Heizen kann zur Krebsbekämpfung durch Erwärmen auf Temperaturen, bei denen das Tumorgewebe abstirbt^[72], eingesetzt werden. Zudem kann dieser Effekt auch zum Erwärmen der Polymermatrix verwendet werden. Ausgenutzt wurde der Effekt bei der Einlagerung von Magnetit in die Alginatschale Insulin-haltiger Partikel^[73]. Unter Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes konnte eine 50-fache Erhöhung der Diffusion erreicht werden, weil die erwärmte Alginatematrix stärker anquillt.

Ein anderes Einsatzgebiet für die magnetisch getriggerte Erwärmung stellt der Einsatz von magnetischen Partikeln in Kombination mit LCST-haltigem Polymermaterial dar. Dies stellt die bereits angesprochene Kopplung zwischen zwei verschiedenen Triggerungen dar. Durch Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes, wird die Polymermatrix erwärmt. Oberhalb des LCST treten dann die in **Kapitel 1.1.4** beschriebene Effekte auf, siehe **Abb 1.15**^{[52],[74]}.

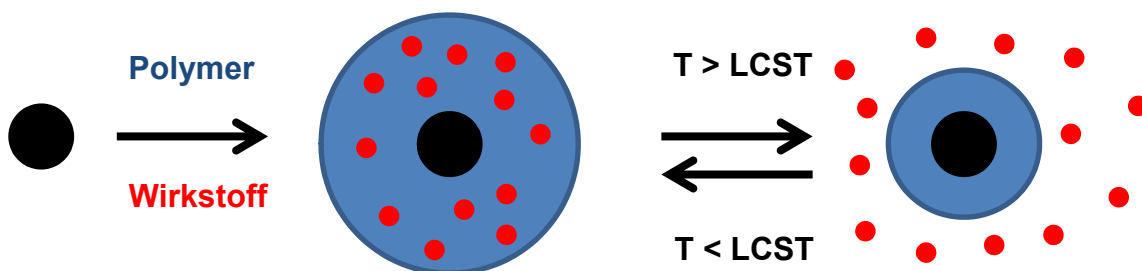


Abb. 1.15: Schematische Darstellung der magnetisch getriggerte Freisetzung von Wirkstoff oberhalb des LCST.

Grundsätzlich repräsentieren die bisher vorgestellten, magnetisch getriggerten Systeme eine Steigerung der Freisetzung unter Einfluss des Magnetfeldes. Dementgegen kann die Freisetzung durch Anlegen eines homogenen Magnetfeldes auch reduziert werden. Ein solches Freisetzungssystem kann durch die Synthese von magneto-responsiven Nanoferroschwämmen hergestellt werden^[75]. Hierbei kann über die Porengröße eines Gelatinhydrogels, in dessen Grundgerüst magnetische Nanopartikel eingebettet sind, die Freisetzung reguliert werden. Wird ein magnetisches Feld angelegt, ziehen sich die Poren des Schwamms zusammen und die Diffusion wird abgesenkt.

Trotz der hohen Responsivität, die magnetische Komponenten wie Magnetit zum Beispiel aufweisen, liegt der Fokus eher auf der Nutzung des magnetischen Stimulus für die Erwärmung der Matrix, die dann aufgrund des eigenen LCST die Freisetzung eines Wirkstoffes steuert. Oder die magnetische Triggerung wird zur Hemmung der Diffusion von Wirkstoffen eingesetzt.

Aufgrund der Kombination von der hohen Responsivität und der großen Verfügbarkeit von superparamagnetischen Systemen, ist es unbedingt notwendig den Blick auf den Aufbau und Einsatz von Systemen zu richten, die durch magnetische Stimuli direkt als Freisetzungssystem getriggert werden können.

2. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, durch den Aufbau verschiedener, neuartiger Materialien, das Portfolio an Stimuli-responsiven Freisetzungssystemen zu erweitern.

2.1 Untersuchung der Adressierbarkeit von Magnetitpartikeln in amphiphilen Polymerconetzwirkpartikeln und Hydrogelen

Durch die photokatalytische Suspensionspolymerisation sollen Reaktor-gestützt magnetische, amphiphile Mikropartikel synthetisiert werden, um durch homogenere Magnetitverteilung im Partikel ein besseres magnetisches Dirigieren zu erreichen. Ihre Struktur, die Größenverteilung, die Magnetit-Verteilung und die Phasenseparation soll im Vergleich zum präparativ etablierten Mikro Set-Up untersucht werden. Zusätzlich soll die chemische Zusammensetzung beider Partikel für Mikropartikel mit unterschiedlichem PHEA-Gehalt bestimmt werden. Die Untersuchung der magnetischen Abtrennbarkeit soll letztendlich zeigen, ob für die amphiphilen Mikropartikel eine Einsatzmöglichkeit als magnetisch dirigierbares Freisetzungssystem besteht.

Alternativ soll die Inkorporation von Magnetit in Hydrogele auf die Möglichkeit hin untersucht werden, magnetisch triggerbare Hydrogele zu erzeugen. Durch Einlagerung in 2 strukturell verschiedene Hydrogele (OHD und BOLA) soll Magnetit unter der Ausbildung von Hydrogelen dispergiert werden. Dafür ist es wichtig, die minimal notwendige Menge an Magnetit für eine Destabilisierung zu bestimmen. Strukturell soll die Magnetitverteilung innerhalb des Hydrogels vor, während und nach der magnetischen Triggerung untersucht werden. Zudem ist es interessant, ob nach der Wiederstabilisierung des Hydrogels eine erneute Triggerung möglich ist. Zusätzlich soll die Form der Verteilung bestimmt werden.

2.2 Thermisch induzierte Freisetzung durch amphiphile Core-Shell Partikel als Temperatur-responsive Nanocontainer

Durch den Aufbau von Core-Shell-Partikeln mit Polyoxazolin-Schale und Polylysino-leucin-Kern sollen Temperatur-responsive Nanocontainer entworfen werden, die sich für die Thermisch induzierte Freisetzung eignen. Dafür ist es wichtig den Verzweigungsgrad und die Struktur des Kerns zu analysieren. Deswegen soll der

Verzweigungsgrad von thermisch polymerisiertem Polylysin (TPL), Mikrowellen assistiert polymerisiertem Polylysin (MWPL und MWPLH) sowie des hydrophobisierten Polylysin-co-leucin (PLcL) analysiert werden. Zudem sollen deren Molekulargewicht und deren hydrodynamischer Radius bestimmt werden.

Zusätzlich sollen durch Mikrowellen assistierte Synthese verschiedene Polyoxazolin-Schalen mittels lebender kationischer Ring-öffnender Polymerisation synthetisiert werden. Die aktiven Kettenenden sollen für *Grafting-to* am PLcL zur Ausbildung der Schale von Core-Shell-Partikeln eingesetzt werden. Alternativ soll die Möglichkeit, PMeOx (20 Wiederholungseinheiten) per *Grafting-onto* mittels Disuccinimidylcarbonat auf MWPL aufzupfropfen, untersucht werden.

Die erfolgreiche Ausbildung von Core-Shell-Systemen soll durch Strukturanalyse wie GPC, ¹H-NMR und DLS untersucht werden. Außerdem soll die durch diese erhaltene Oberflächenstrukturierung per AFM charakterisiert werden. Durch Bestimmung der verschiedenen Beladungskapazitäten der Core-Shell-Partikel für Farbstoffe/Wirkstoffe in CHCl₃ und VE-Wasser im Vergleich zu reinem PLcL, einem PLcL/PBuOx-Gemisch und funktionalisiertem thermisch, bzw. Mikrowellen assistiert polymerisiertem Polylysin soll die Aufnahmefähigkeit der Nanocontainer untersucht werden.

Nach der Charakterisierung des Temperaturverhaltens von GHE-MWPL, PLcL und PLcL-*g*-PBuOx mittels DSC soll die Eignung für Freisetzung per UV/VIS mittels Freisetzungprofile der verschiedenen Farbstoffe/Wirkstoffe aus den GHE-MWPL und PLcL-*g*-PBuOx untersucht werden. Im Fall des PLcL-*g*-PBuOx soll zusätzlich die Auswirkung einer substanziellen Verlängerung der PBuOx-Schale untersucht werden. Zusätzlich soll im Vergleich zu den thermo-sensitiven PLcL-*g*-PBuOxs die Freisetzung aus PLcL-*g*-PPhOx gleicher Schalendicke detektiert werden. Des Weiteren soll die Eignung des PLcL-*g*-PBuOx als Freisetzungsmatrix durch die erfolgreiche Freisetzung von Modellwirkstoffen, wie Acetylsalicylsäure und Pyridoxin*HCl, untersucht werden.

3. Ergebnisse & Diskussion

3.1 Magnetisch steuerbare, amphiphile Polymerconetzwirkpartikel

3.1.1 Einleitung - Magnetisch abtrennbare Freisetzungssysteme

Der Heilungsverlauf von Erkrankungen ist davon abhängig inwieweit die richtige Dosierung des Wirkstoffs an die richtige Stelle gelangt. Eine Form der Umsetzung für dirigierbare Trägermaterialien ist die Synthese von superparamagnetischem Magnetit und dessen Inkorporation in den Träger. Magnetit, Fe_3O_4 in Spinellstruktur, besitzt diese Eigenschaften bei sehr kleinem Durchmesser (ca. 10-12 nm)^[76]. Ab Größen von 50 nm Durchmesser liegen die Nanopartikel nur noch als paramagnetisches Material vor. Zusätzlich zur Agglomeration, die die magnetischen Eigenschaften beeinflusst, neigt das Magnetit zur Oxidation zu Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) im ersten und Hämatit (Rost, $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) im zweiten Schritt^{[77],[78]}. Da Hämatit überhaupt keine magnetischen Eigenschaften mehr besitzt, ist es aus diesem Grund ebenfalls wichtig, die Magnetit-Nanopartikel durch unterschiedlichste Beschichtungen zu stabilisieren^[74]. Als medizinisch interessante Anwendung für Magnetitnanopartikel ist die Hyperthermieanwendung von Magnetit-Nanopartikeln bekannt. Dabei wird die Bekämpfung des Tumors durch Wärme, die bedingt durch die Wechselwirkung der magnetischen Nanopartikel mit einem magnetischen Hochleistungswechselfeld erzeugt wird, als Alternative zur Chemotherapie untersucht^{[79],[80]}.

Mit dem Fokus, die Freisetzung von Wirkstoffen mittels magnetischer Nanopartikel zu ermöglichen, wurde die Selbstorganisation von amphiphilen Magnetit-haltigen Mizellen untersucht. In verschiedenen Arbeiten wurde die Stabilisierung von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in Mizellen mittels des PEO-PPO-PEO Triblockcopolymer (Pluronic PF127[®]) beschrieben. Aufgrund des LCST dieser Polymere gelieren sie im Bereich der Körpertemperatur nach kurzer Zeit und eignen sich für die Freisetzung von Wirkstoffen aus einem magnetisch dirigierbaren Polymergel^{[81],[82],[83],[84]}. Alternativ wurden hydrophobe MNPs und hydrophobe Wirkstoffe in zersetzbare Partikel (z.B. aus PLGA) im Mikrometer-^[85] und Nanometerbereich^[86] eingelagert und nach Zersetzung freigesetzt.

Daneben gibt es auch Systeme, die durch MNP-haltige zersetzbare Schalen gekennzeichnet sind. Hu et. al. konnten zum Beispiel die Freisetzung aus einem

System mit Silikat/Polyvinylpyrrolidon(PVP)-Kern demonstrieren, nachdem die einkristalline Magnetitschale per hochfrequentem Magnetfeld zerstört wurde^[87]. Durch Umhüllung von MNPs per layer-by-layer Technik mit Polyallylamin (PAH) konnte dies auch für Wirkstoff-haltige Dextrankapseln eingesetzt werden. Bei Anlegen des Magnetfeldes zerbricht die Hülle und ein Auflösen der Mikrokapsel kann beobachtet werden^[88]. Generell kann die Freisetzung, wie in **Kapitel 1.1.5** beschrieben, aus den verschiedensten MNP-haltigen Nano- und Mikropartikeln, die einen LCST vorweisen, oberhalb des LCST erreicht werden^[74].

3.1.2 Einleitung - Amphiphile Polymerconetzwerke

Ein alternatives Material für den Aufbau für magnetisch steuerbare Freisetzungssysteme stellen amphiphile Polymerconetzwerke (APCN) dar. Das große Anwendungspotential der amphiphilen Polymerconetzwerke ist begründet in der Kombination der Eigenschaften zweier chemisch verschiedener, nicht mischbarer Polymere in einem makroskopisch homogenen Material, welches jedoch eine nanophasenseparierte Morphologie besitzt^{[89],[90],[91],[92],[93],[94]}.

Dabei liegen beide Nanophasen kokontinuierlich nebeneinander vor, wobei die eine Phase die andere vernetzt (Polymer A - *linked by* – Polymer B). Man bezeichnet dies als segmentiertes Netzwerk. Neben der Nanophasenseparation zeichnet die APCNs außerdem eine Quellbarkeit in sowohl hydrophoben wie auch hydrophilen Lösungsmitteln aus^{[89],[95],[96],[97],[98],[99],[100]}. Diese Eigenschaft in Verbindung mit der extrem großen inneren Oberfläche zwischen hydrophilen und hydrophoben Phasen haben sie in den Fokus der letzten 20 Jahre gerückt. Die größte wirtschaftliche Bedeutung besitzen APCNs für die Herstellung von weichen Kontaktlinsen. Hierbei sorgt die PDMS-Phase für Sauerstoffdurchlässigkeit und die Acrylatphase für den Feuchtigkeitstransport^[101]. Zusätzlich wurden die APCNs für weitere Anwendungen wie die Insulinfreisetzung^[102], Einsatz als Phasentransfermatrix in perfluorierten Lösungsmitteln^[103], als optischer biochemischer Peroxidsensor^{[104],[105]}, pH-sensitive Freisetzungssysteme für Wirkstoffe^{[106],[107]}, chirale Separation^{[42],[108]}, als Katalysatorträger für die Aktivierung von Enzymen in superkritischem CO₂^[109] oder organischen Lösungsmitteln^[110] eingesetzt. Neben APCN-Membranen zeichnen sich auch per Suspensionspolymerisation synthetisierte APCN-Mikropartikel durch die oben beschriebenen Eigenschaften aus^[111].

Aufgrund der bereits beschriebenen Eigenschaften stellen APCN-Mikropartikel ein vielversprechendes, potentielles Freisetzungssystem dar, falls der Transport der APCN Mikropartikel zum gewünschten Wirkungsort garantiert werden kann. Eine Möglichkeit dies zu erreichen stellt die Ausstattung mit superparamagnetischen Ferriten dar. In früheren Arbeiten wurde bereits Oleat beschichtete Magnetitpartikel in APCN Partikel inkorporiert, um deren erschwerte Handhabung im gequollenen Zustand aufgrund der geringen Dichteunterschiede zum Lösungsmittel, durch magnetische Steuerung zu vereinfachen und so den Einsatz der APCN in versatilen Anwendungen zu ermöglichen^[112]. Dabei erwiesen sich die so dargestellten APCN Mikropartikel als zu schlecht magnetisch steuerbar. Es wurde vermutet, dass die inhomogene Verteilung des Magnetits als Agglomerate an der Oberfläche der APCN Partikel eine Ursache für die schlechte Steuerbarkeit darstellt. Deswegen wurde eine Verbesserung der Homogenisierung des Magnetits innerhalb der APCN Partikel angestrebt.

Zudem besteht für die bisherige beschriebene Präparation der APCN Partikel per Suspensionspolymerisation keine zuverlässige Methodik, die PHEA/PDMS Zusammensetzung zu bestimmen, da die Standardmethode für APCN Membranen, die Bestimmung des Sol-Gel-Gehalts per Soxhlet-Extraktion nicht möglich ist^[113].

3.1.3 Synthesen

3.1.3.1 Darstellung Magnetit als „magnetischer Trigger“

Da die Qualität der superparamagnetischen Magnetit-Nanopartikel zum einen entscheidend ist für die magnetische Triggerung des Systems und zum anderen auch maßgeblich für die Homogenisierung und Verhinderung der Agglomeration ist, wurde die Präparation der Magnetitpartikel auf Verbesserungspotentiale hin untersucht. Magnetit (Fe_3O_4) wurde bereits^[114] für die Inkorporation in APCN Mikropartikeln nach einem modifizierten Kopräzipitationsverfahren^[115] von Eisen(II)- Sulfat und Eisen(III)-Chlorid (Verhältnis 1:2) in Ammoniak basischer Lösung bei 80 °C unter starkem Rühren dargestellt. Hauptaugenmerk bei der Synthese liegt auf der Stabilisation der Magnetitnanopartikel durch Ölsäure, welche aufgrund sterischer Abstoßung eine Agglomeration verhindert. Gleichzeitig

gewährleistet die hydrophobe Umhüllung des Magnetits, dass die Nanopartikel in hydrophoben Lösungsmitteln oder in der hydrophoben Monomermischung stabilisiert werden und im wässrigen nicht mehr dispergiert werden können.

Als erste Änderung für die Verbesserung der Magnetitqualität wurde das Eisensulfat durch Eisenchlorid ersetzt, um eventuelle Störungen bedingt durch die unterschiedlichen Gegenionen zu verhindern. Ölsäure ist als schwacher Emulgator nur bedingt in Wasser löslich und liegt bei 80 °C geschmolzen als eigene Phase vor. Die zweite Änderung bei der Synthese stellt daher die Gegenwart von Aceton während der Synthese dar, was für eine bessere Kompatibilisierung der Ölsäure mit dem Wasser sorgen sollte.

Da die erfolgreiche Ausbildung der Magnetitnanopartikel bereits per Röntgenbeugung bestätigt wurde^[114], wurden die Magnetitpartikel per Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) auf ihre Größe hin analysiert. In **Abb. 3.1.1** sind TEM-Aufnahmen des mit Oleats umhüllten Magnetit aufgeführt, wobei die Aufnahmen des bisher etablierten Ansatzes^[112] (links) im Vergleich zu den Partikeln nach der Verbesserung (rechts) abgebildet sind.

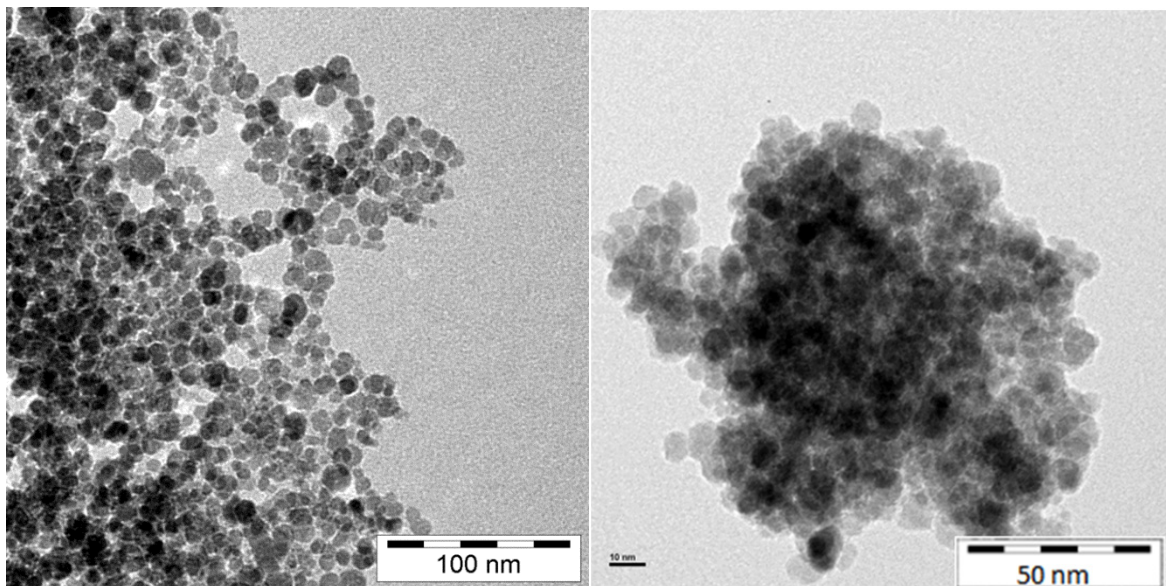


Abb. 3.1.1: TEM-Aufnahme des Oleat beschichteten Magnetits nach Entfernen des n-Heptans. Links: Die bisher eingesetzten Magnetitnanopartikel^[112] (Kopräzipitationsverfahren ohne Aceton & mit Sulfat-Gegenionen); rechts: Die Magnetitnanopartikel des verbesserten Ansatzes mit Aceton und Chlorid-Gegenionen.

Bereits an der halbierten Größe des Maßstabsbalkens des neuen Ansatzes in den TEM-Aufnahmen (**Abb. 3.1.1**) wird deutlich, dass die Magnetitpartikel mit kleinerem Durchmesser von unter 5 nm bis über 10 nm vorliegen, während durch den bisherigen Ansatz Partikel von 10 nm bis über 20 nm Durchmesser dargestellt wurden^[112].



Abb. 3.1.2: Aufnahme von Oleat beschichteten Magnetit in n-Heptan unter Einwirkung des Magnetfeldes. Links: Die bisher eingesetzten Magnetitnanopartikel abgetrennt aus dem n-Heptan (ohne Aceton & mit Sulfat-Gegenionen synthetisiert)^[112]; rechts: Die Magnetitnanopartikel des verbesserten Ansatzes mit Aceton und Chlorid-Gegenionen, die sich nicht vom n-Heptan abtrennen lassen.

Die erste Auswirkung der kleineren Dimension der Magnetit-Nanopartikel wird in **Abb. 3.1.2** ersichtlich. Während das Magnetit des ursprünglichen Ansatzes (links) noch komplett aus der n-Heptan Dispersion abgetrennt werden konnte, war dies für das modifiziert dargestellte Magnetit nicht mehr möglich. Wie in **Abb. 3.1.2** rechts ersichtlich ist, lag das Magnetit so gut dispergiert vor, dass es das n-Heptan unter Anlegen eines Magnetfeldes entlang der Feldlinien stabilisierte. Aufgrund der fast halbierten Dimensionen des Magnetits und der zusätzlich resultierenden besseren Dispersion in n-Heptan, sollte es möglich sein, das Magnetit homogener in die APCN Mikropartikel einzubauen. Um dies zu beweisen wurden magnetische APCN Mikropartikel im ursprünglichen Mikro Set-Up^[112] und einem neuen Aufbau mittels Planschliffreaktor dargestellt.

3.1.3.2 Synthese von magnetischen APCN-Mikropartikeln im bekannten Mikro Set-Up

Nachdem durch die modifizierte Synthese Oleat-beschichtetes Magnetit kleinerer Dimension dargestellt werden konnte, wurde es nun auf einen homogenen Einbau in die APCN-Mikropartikel untersucht. Dafür wurde entsprechend einer modifizierten Precursor Strategie^[112] APCN-Mikropartikel mit inkorporiertem Magnetit dargestellt, wobei das hydrophile Hydroxyethylacrylat (HEA) durch Maskierung mit einer Trimethylsilyl-Schutzgruppe (TMS) mit dem hydrophoben Vernetzer α,ω -Dimethacryloxypropylpolydimethylsiloxan (PDMS-MA₂) kompatibelisiert wurde. Dadurch konnte die Separation der Phasen verhindert werden. Durch UV-initiierte Suspensions-Copolymerisation wurden die Precursor-Partikel erhalten. Dabei gewährleistete die Geschwindigkeit der Synthesemethode, dass es nicht zu einer vorzeitigen Entmischung begründet durch die Hydrolyse von TMS-Gruppen kam^{[111],[112]}. Durch gezielte Abtrennung der TMS-Gruppen per Hydrolyse in einem 1:1 Gemisch Methanol-Wasser wurden in einem zweiten Schritt die anvisierten APCN-Partikel erhalten (**Abb. 3.1.3**).

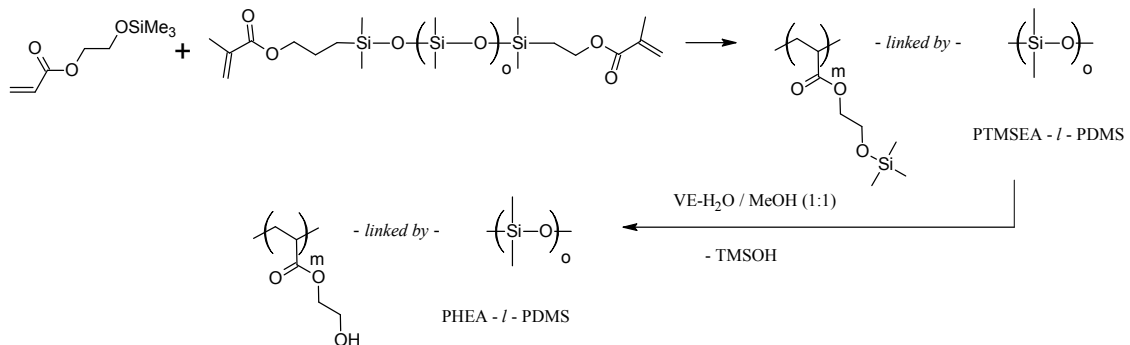


Abb. 3.1.3: Reaktionsgleichung für die Darstellung der APCN-Mikropartikel PHEA-*l*-PDMS.

Präperativ wurden die Tröpfchen der noch nicht polymerisierten APCN-Mikropartikel durch Zugabe der Präpolymerisationsmischung von HEA, PDMS-MA₂, Initiator Irgacure 184 und Magnetit-Anteil in 0,1 M Phosphatpuffer bei einem pH-Wert von 7 mittels dem Lutensol AT 25 (0, 1 Gew. %) suspendiert. Die Präpolymerisationsmischung wurde innerhalb von 4 min per Vortex bei 40 Hz dispergiert gefolgt von einer 12-minütigen photokatalytischen Polymerisation durch eine Osram Vitalux Niederdruckdampf Lampe in einem Eisbad unter gleichmäßigem mechanischem Rühren (1000 U/min; siehe **Abb. 3.1.4**).



Abb. 3.1.4: Abbildung des bekannten Mikro Set-ups für die Darstellung der APCN Mikropartikel PHEA-/PDMS^[112].

Da die Zusammensetzung der PDMS und PHEA Phase in den APCN Mikropartikeln bisher noch nicht bestimmt werden konnte, sollte zusätzlich zu der homogenen Inkorporation des Magnetits durch Variieren des PHEA-Anteils (50 und 70 Gew. %) untersucht werden, ob die APCN Mikropartikel in dem eingestellten Verhältnis erfolgreich erhalten werden können.

Durch dieses Vorgehen wurden APCN Mikropartikel mit einer Inkorporation von 0,125 Gew. % des modifiziert synthetisierten Magnetit mit 50 und 70 Gew. % PHEA präpariert. Als Ausbeute wurden wie in den vorherigen Arbeiten^[112] ca. 70 % der APCN Mikropartikel in 2,5 min abgetrennt und in **Kapitel 3.1.4** charakterisiert.

3.1.3.3 Synthese homogener, magnetischer APCN Mikropartikel im Reaktor

Da die homogenere Verteilung des Magnetits im Fokus stand, um die magnetische Steuerung zu verbessern, wurden in einem Planschliffreaktor (Volumen 500 ml), dargestellt in **Abb. 3.1.5**, APCN-Mikropartikel hergestellt. Dieser bietet durch seine flache Form an der Unterseite eine genügend große Oberfläche für die Polymerisation. Zusätzlich wurden für die erfolgreiche Synthese der magnetischen PHEA-/PDMS APCN Mikropartikel im Scale-Up neben der Größe des Reaktionsgefäßes 4 Punkte modifiziert:

1. Das Dispergieren wurde weiterhin mit dem Vortex durchgeführt; jedoch wurde die Monomermischung in 26 ml Phosphatpuffer in Falcontubes (50 ml Volumen) vordispersiert und dann für die Polymerisation mit weiteren 30 ml Puffer verdünnt.
2. Mechanisches Rühren während der Photopolymerisation wurde erreicht durch einen Flügelrührer (JUCHHEIM Laborgeräte GmbH, Deutschland), der bei einer Rührgeschwindigkeit von 115 U/min das Agglomerieren der Partikel vor der vollständigen Photopolymerisation verhindern sollte. Zusätzlich bot der Flügelrührer weniger scharfe Kanten als der ursprüngliche Ansatz.
3. Die Photopolymerisation innerhalb von 20 min wurde neben der Initiation durch die Ultravitalux (300 Watt, Osram), siehe **Abb. 3.1.5**, zusätzlich mit 4 Leuchtstoffröhren (Typ LT 15 W/009 UV, Narwa GmbH, Deutschland) verstärkt.
4. Um die bei der Photoinitiation entstehende Hitze innerhalb der Suspension abzuführen, wurde für ausreichende Kühlung zum einen der Puffer auf 4° C gekühlt eingesetzt und zum anderen sorgte auf den Planschliffreaktor geleitete Druckluft für zusätzliche Kühlung der Reaktionsmischung während der Photopolymerisation.

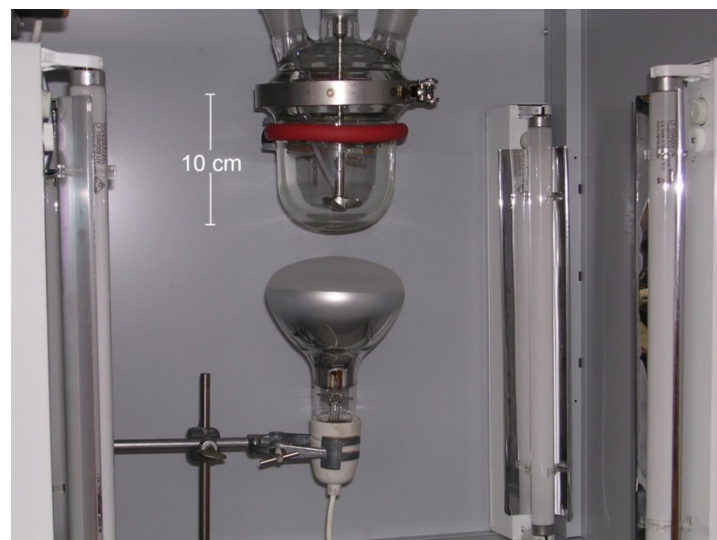


Abb. 3.1.5: Abbildung des Planschliffreaktors mit Flügelrührer. Unterhalb befindet sich die Osram Vitalux Lampe. Die Narwa Leuchtstoffröhren sind an den Kanten der Photopolymerisationskammer angebracht. Der Luftstrom zur Kühlung wurde aus Blickrichtung über den Reaktor geleitet.

Um die Auswirkung des PHEA-Anteils auf die Zusammensetzung der beiden Phasen im polymerisierten Partikel zu untersuchen wurden ebenfalls APCN Mikropartikel mit 50 und 70 Gew. % PHEA-Anteil synthetisiert. Nach dem Entschützen des PTMSOEA durch Schütteln der Partikel in einem Wasser/MeOH-Gemisch für 4 Tage und regelmäßigem Wechseln der Lösung werden mit 2,1 g die 7-fache (0,3 g im Mikro Set-Up) Menge an PHEA-/PDMS Mikropartikeln erhalten. Der Aufbau und die Zusammensetzung der APCN-Mikropartikel wurden in **Kapitel 3.1.4** untersucht.

3.1.4 Charakterisierung der APCN Mikropartikel

3.1.4.1 Größenverteilung der APCN Mikropartikel

Nachdem Synthese und Entschützung der APCN Mikropartikel durchgeführt wurden, wurde die Struktur und Größenverteilung der entstandenen Partikel untersucht. Durch die Charakterisierung per Rasterelektronenmikroskop (REM) wurde die Struktur der APCN Mikropartikel des Scale-Ups mit der des ursprünglichen Mikro Set-Ups verglichen. In **Abb. 3.1.5** sind die REM-Bilder der beiden entstandenen Mikropartikel dargestellt.

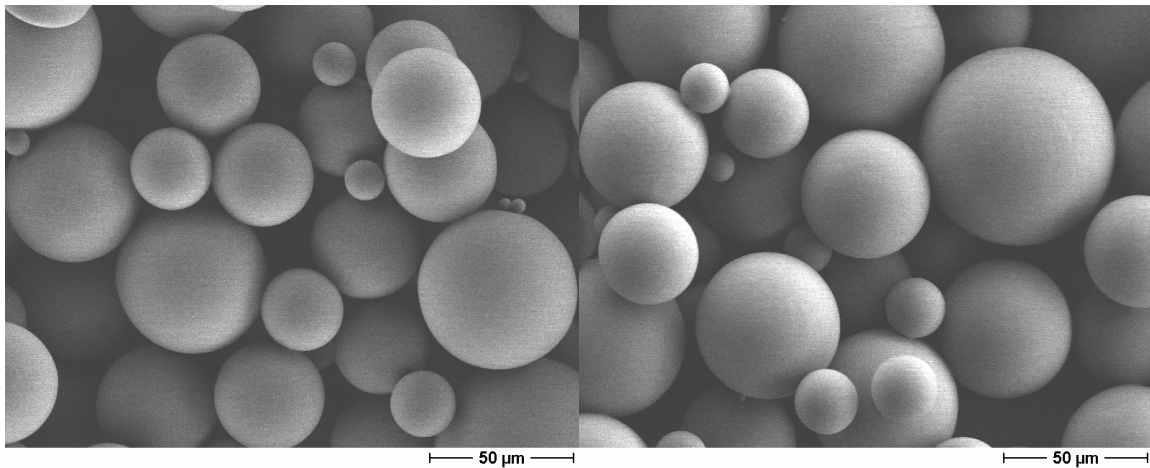


Abb. 3.1.6: REM-Aufnahmen der Mikropartikel; links die Aufnahmen des Mikro Set-Ups, rechts die des Reaktors .

In **Abb. 3.1.6** sind die APCN-Mikropartikel beider Synthesen als gleichmäßig sphärische Partikel mit vergleichsweise glatten und ebenmäßigen Oberflächen dargestellt.

Nachdem die beiden Präparationsmethoden äußerlich gleiche Partikel bereitstellen, wurden die Größenverteilungen der beiden Synthesen durch Aufstellung einer Größenverteilung untersucht. Dafür wurde eine repräsentative Auswahl von 1000 Mikropartikeln in Lichtmikroskopie-Aufnahmen ausgezählt und die Ergebnisse der Größenverteilung in **Abb. 3.1.7** abgebildet.

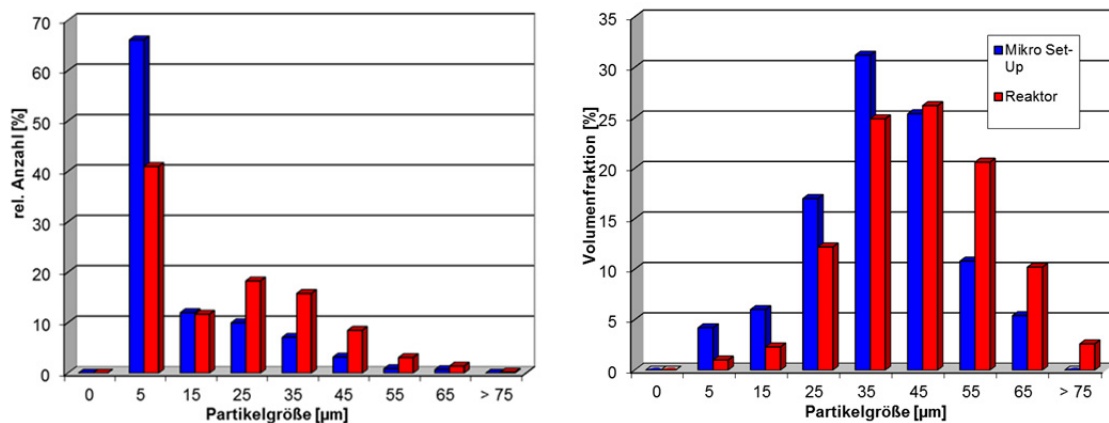


Abb. 3.1.7: Links: Lichtmikroskopischer Vergleich der Größenverteilung von 1000 der APCN PHEA-/PDMS Mikropartikel (50 Gew. % PHEA). Der Mikro Set-Up ($42 \pm 20 \mu\text{m}$) ist in Blau dargestellt und der Reaktor ($48 \pm 22 \mu\text{m}$) in Rot. Rechts: Lichtmikroskopischer Vergleich der Volumenverteilung der APCN PHEA-/PDMS Mikropartikel (50 Gew. % PHEA). Der Mikro Set-Up ist in Blau dargestellt und der Reaktor in Rot.

Beim Vergleich der Ergebnisse miteinander fällt auf, dass die Durchmesser, der im Mikro Set-Up dargestellten Partikel, von 5-65 μm variieren und über 95 % der Partikel einen Durchmesser unter 45 μm besitzen. Der Scale-Up besitzt einen 20 % geringeren Anteil an Partikeln unter 45 μm . Außerdem beträgt der Anteil der Partikel von 25-65 μm 46,5 % und damit über 25 % mehr als im Mikro Set-Up. Des Weiteren wurden im Reaktor sogar Partikel größer als 75 μm erhalten.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Größe der APCN-Mikropartikel fällt auf, dass die Partikel des Mikro Set-Ups ($42 \pm 20 \mu\text{m}$) und des Ansatzes im Reaktor ($48 \pm 22 \mu\text{m}$) im gleichen Größenbereich vorliegen. Nachdem durch beide Herstellungsmethoden annähernd gleiche Mikropartikel produziert werden konnten, wurde im nächsten Schritt die Homogenität der Magnetit-Nanopartikel innerhalb der Mikropartikel untersucht.

3.1.4.2 Magnetitverteilung innerhalb der APCN Mikropartikel

Nachdem die Betrachtung der Mikropartikel ergeben hatte, dass im Reaktor ähnlich große Partikel vorlagen, wurden beide PHEA-/PDMS Partikel auf die homogenere Verteilung des Magnetits hin untersucht. Dafür wurden Querschnitte von maximal 100 nm Dicke der in Epoxidharz eingebetteten Partikel mittels Ultramikrotomie hergestellt und per Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) untersucht. Die PHEA-/PDMS Partikel heben sich dunkelgrau vom Einbettungsmittel ab aufgrund des höheren Massenkontrasts des Siliziums. Zusätzlich stechen die schwarzen Punkte hervor. Dabei handelt es sich um das Magnetit, welches als Eisenoxid den größten Massenkontrast besitzt.

In **Abb. 3.1.8** sind sowohl TEM-Aufnahmen der Oberfläche wie des Partikelinneren der Partikel des Mikro Set-Ups abgebildet. In beiden Aufnahmen zeigt sich, dass das Magnetit gleichmäßig verteilt im Partikel als maximal 30 nm große Agglomerate vorliegt. Der Hauptteil des Magnetits liegt jedoch als homogen verteilter Nanopartikel von ca. 8-9 nm vor. Gleichzeitig wird deutlich, dass durchaus Magnetit an der Oberfläche vorliegt, sich jedoch kein Magnetit direkt auf der Oberfläche befindet. Solch oberflächlich angelagertes Magnetit könnte die amphiphilen Kanäle an der Oberfläche stören.

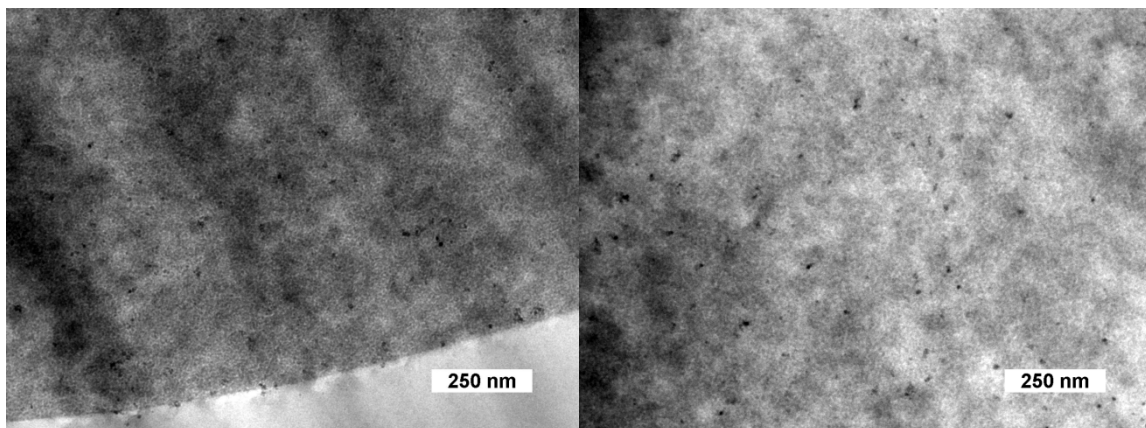


Abb. 3.1.8: TEM-Aufnahmen der PHEA-/PDMS APCN Mikropartikel des Mikro Set-Ups (50 % PHEA). Auf der linken Seite ist der Rand des Partikelquerschnitts und auf der rechten das Partikelinnere dargestellt. Magnetit erscheint schwarz.

Beim Vergleich der PHEA-/PDMS Mikropartikel des Reaktors, dargestellt in **Abb. 3.1.9**, mit denen des Mikro Set-Ups fällt auf, dass wiederum eine Verteilung des Magnetits durch den ganzen Partikel vorliegt. Im Prinzip ist der einzige

Unterschied zwischen beiden Strukturen der, dass die Agglomerate des Magnetits im Randbereich der Partikel mit maximal 18 x 45 nm eine größere Dimension als die Partikel des Mikro Set-ups besitzen.

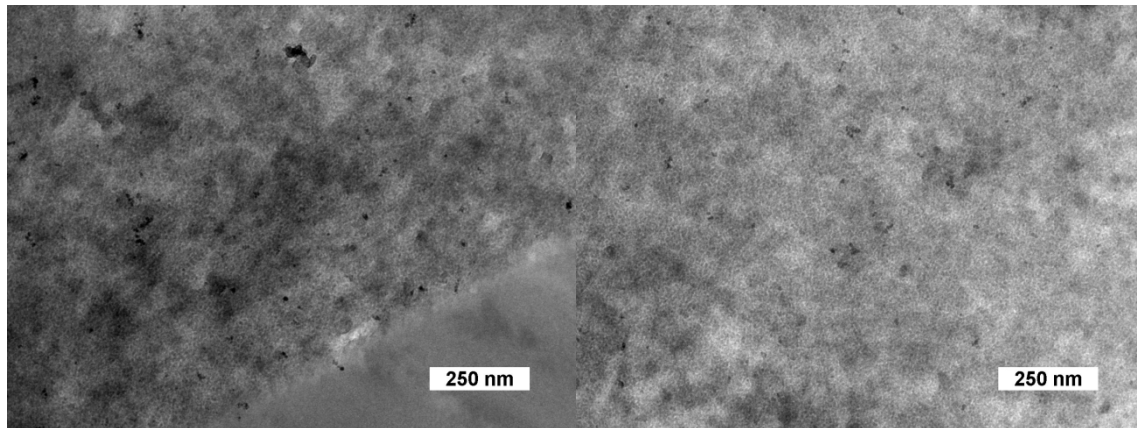


Abb. 3.1.9: TEM-Aufnahmen der PHEA-IPDMS APCN Mikropartikel des Reaktors (50 % PHEA). Auf der linken Seite ist der Rand des Partikelquerschnitts und auf der rechten das Partikelinnere dargestellt. Magnetit erscheint schwarz.

Im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Systemen handelt sich bei den hier aufgeführten APCN-Mikropartikel um ein System mit extrem geringem Magnetitgehalt. Mori et. al. entwickelten zum Beispiel 60-300 nm große Polystyrol Nanopartikel, die durch Miniemulsion erzeugt wurden und nach der thermisch, radikalischen Initiation bis zu 30 Gew. % Magnetit enthalten^[116]. Auch andere Literaturquellen^{[117],[118]} beschreiben für unterschiedliche Synthesemethoden Magnetitgehalte von 0,5-30 Gew.%, die jedoch fast ausschließlich als Agglomerate und selten fein dispergiert im Polymer auftreten. Alternativ wurden bereits viele Fälle beschrieben, in denen das Magnetit auf der Oberfläche als Agglomerat auftritt oder komplett den Partikel füllt^[119].

Durch Optimierung der Oleat-Beschichtung des Magnetit kann dieses homogener in die APCN Mikropartikel inkorporiert werden. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Arbeiten^[112] (Agglomerat-Dimensionen ca. 50 x 100 nm) liegen weniger Magnetit-Agglomerate vor und besitzen kleinere Dimensionen (maximal 18 x 45 nm Reaktor). Außerdem konnte die höhere Konzentration des Magnetits im Randbereich des Partikelquerschnitts nicht mehr beobachtet werden.

3.1.4.3 Strukturierung der Phasen der PHEA-/PDMS Partikel

Entscheidend für die Eigenschaften der amphiphilen Polymerconetzwirkpartikel PHEA-/PDMS ist die Verteilung der beiden Phasen durch den Partikel. Aufgrund der unterschiedlichen E-Module der beiden Phasen PHEA und PDMS kann deren Verteilung per Atomrasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy - AFM) untersucht werden. In früheren Arbeiten hat sich gezeigt, dass dabei die Acrylatphase im Vergleich zum PDMS als härteres Material vorliegt^{[110],[113],[111]}.

Durch AFM-Aufnahmen kann auch eventuell auf der Oberfläche vorliegendes Magnetit identifiziert werden. Dies ist von Interesse, da die amphiphilen Kanäle blockiert werden können. Dadurch würde die Diffusion der Stoffe durch die Oberfläche der Partikel gestört werden. Aufgrund der höheren Härte würde Magnetit hell hervortreten.

In den AFM-Aufnahmen in **Abb. 3.1.10** sind die Phasenseparationen der Oberflächen beider Set-ups im Phasenmodus dargestellt. Die Phase des PHEAs erscheint als „härteres“ Material hellgelb und das „weichere“ PDMS als rotbraun.

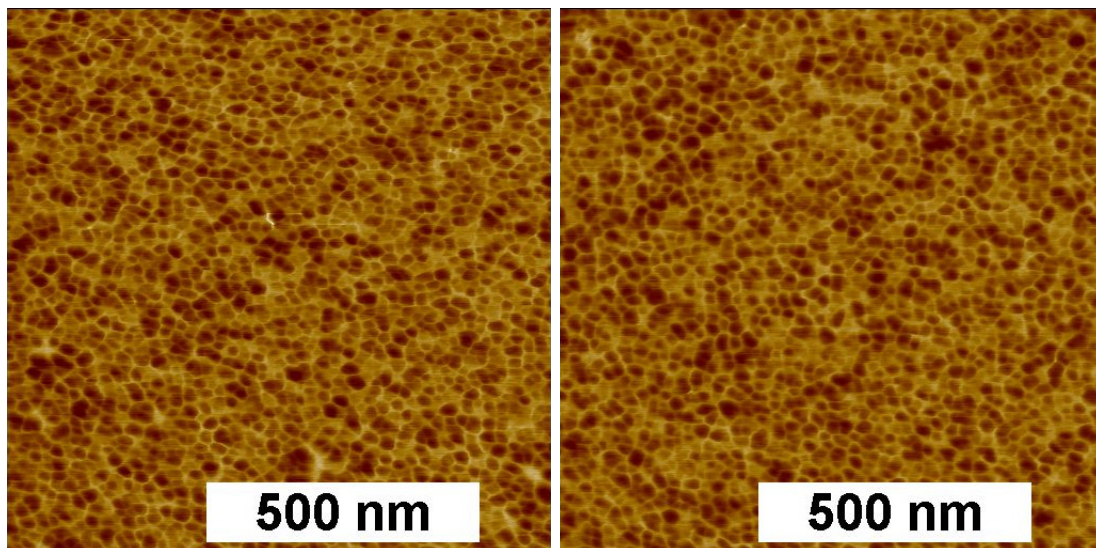


Abb. 3.1.10: AFM Aufnahmen (im Phasenmodus) der PHEA-/PDMS Mikropartikel-Oberflächen (50 Gew. % PHEA). Die Oberfläche des linken Bilds gehört zum Mikro Set-Up und die des rechten zum Reaktor. PHEA erscheint hell, PDMS dunkel.

Da keine extrem hellen Stellen im Phasenmodus hervortreten, kann davon ausgegangen werden, dass kein Magnetit direkt auf der Partikeloberfläche vorliegt. Strukturell zeigen beide APCN Mikropartikel nicht die typischen

nanophasenseparierten Strukturen für Netzwerke mit einem PHEA:PDMS-Verhältnis von 50:50 Gew. %. Sie gleichen damit zwar den Strukturen, die in vorangegangenen Arbeiten beobachtet wurden^[112, 114], diese Strukturen treten jedoch eigentlich für 40:60 PHEA:PDMS APCNs auf^[111]. Dünne, ca. 3-6 nm breite Acrylatstege stellen für diese Systeme die Matrix, in der die größeren PDMS-Domänen (ca. 18-30 nm) eingelagert vorliegen^[111]. Für 50:50 APCNs würden interkonnektive Phasen erwartet werden, die sich räumlich durch den gesamten Partikel erstrecken.

Nachdem das gefundene Phasenverhältnis auf der Partikeloberfläche nicht dem eines 50:50 PHEA-/PDMS Netzwerkes entsprach, stellte sich die Frage, ob das Phasenverhältnis innerhalb des Partikels generell nicht stimmt oder ob die Strukturen nur an der Oberfläche vorliegen. Klassisch wird die Zusammensetzung von APCN Membranen per Bestimmung des Sol-Gel-Gehalts durch Extraktion bestimmt^[113]. Für die Partikel kann diese Analytik jedoch nicht angewendet werden, da aufgrund der Bedingungen während der Suspensionspolymerisation die Möglichkeit besteht, dass Anteile des Sols von den Partikeln abgetrennt werden. Deswegen wurde anschließend versucht, die Partikelzusammensetzung auf anderem Weg zu bestimmen.

3.1.4.4 Chemische Zusammensetzung der APCN Mikropartikelphasen

Wie schon beschrieben, wurden die APCN Partikel in einer Suspensionspolymerisation hergestellt^[111]. Durch den dabei resultierenden Kontakt mit Emulgator und Lösungsmittel während der Dispersion sowie Polymerisation, ist es möglich, dass es zu einer größeren Phasenentmischung kommt und eine Mizellenbildung mit abweichenden Monomerkonzentrationen auftritt. Da außerdem innerhalb eines angestrebten Zeitraums nur 70 % der Partikel magnetisch separiert werden können, ist es durchaus möglich, dass die abgetrennten Partikel eine andere Zusammensetzung besitzen als durch die Präpolymerisation eingestellt wurde. Daher ist es von größtem Interesse, die genaue Zusammensetzung der Partikel zu bestimmen. Aufgrund der schon beschriebenen Reaktionsbedingungen war es nicht möglich, auf die Zusammensetzung per Sol-Gel-Extraktion zurückzuschließen, wie das bereits im Fall von APCN Membranen erfolgreich durchgeführt wurde^[113].

Deswegen wurden die APCN Partikel mit einer alternativen Analytikmethode der Fourier-transformierten Infrarotspektroskopie per abgeschwächten Totalreflexion (ATR-FTIR) untersucht, die eine Ermittlung der Zusammensetzung der Partikel mit einer Eindringtiefe von 0,5 μm ermöglicht. Zuerst wurden hierfür PHEA-/PDMS Membranen definierter Zusammensetzung, die von 0 Gew. % bis 100 Gew. % PHEA reichte, nach bereits beschriebener Methodik^[113] synthetisiert. Mittels dieser Membranen konnten für verschiedene PHEA-Gehalte die entsprechenden Extinktionen per ATR-FTIR bestimmt werden. Die Extinktionskurven sind in **Abb. 3.1.11** aufgetragen. Die schwarze Kurve steht für 100 Gew. % PDMS während die hellgraue für 100 Gew. % PHEA steht. Durch die verschiedenen PHEA/PDMS-Zusammensetzungen ergibt sich dann der Schattierungsverlauf von Schwarz nach Grau.

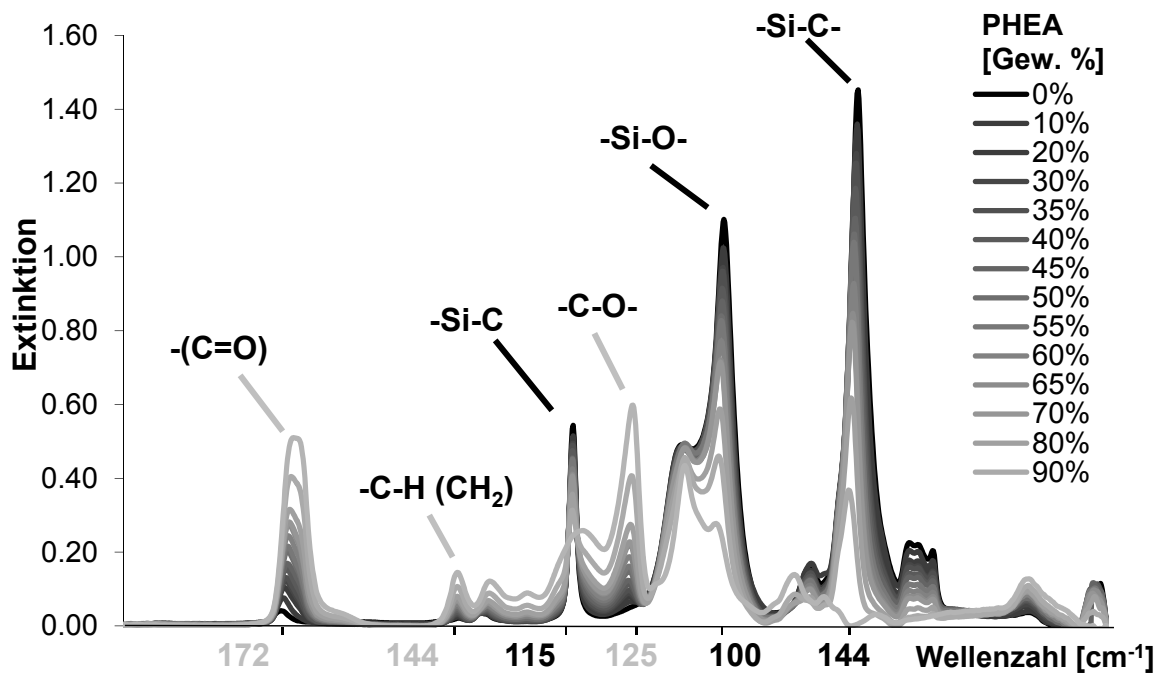


Abb. 3.1.11: FT-IR Spektrum von PHEA-/PDMS Membranen mit unterschiedlichem PHEA-Gehalt (100% PHEA ist grau dargestellt und die Linie mit 0 Gew. % PHEA schwarz). Die signifikanten Signale des PHEA (graue Linie) bei einer Wellenzahl von 1158 cm^{-1} , 1449 cm^{-1} und 1720 cm^{-1} und die signifikanten PDMS Signale (schwarze Linie) bei 785 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} und 1258 cm^{-1} .

Die Hauptbanden des PHEA befinden sich bei einer Wellenzahl von 1730 cm^{-1} , der Streckschwingung der Carbonyleinheit, bei 1449 cm^{-1} , der C-H-Deformationschwingung der Metheneinheiten und bei 1158 cm^{-1} , der asymmetrischen -C-O-Streckschwingung der Esterbindung. Wie sich in **Abb. 3.1.11** zeigt sind fast alle

dieser Signale zumindest leicht überlagert von den Signalen des PDMS. Der Grund hierfür ist das Vorhandensein der Methylacrylat-Endgruppe des PDMS-MA₂, über die das PHEA mit dem PDMS kovalent verknüpft wird. Dadurch liegen selbst bei 100 % PDMS Signale in diesen Bereichen vor.

Die signifikanten Banden des PDMS konnten bei 1258 cm⁻¹, als symmetrische Deformationsschwingungsbande der -Si-C-Bindung, bei 1008 cm⁻¹, der asymmetrischen Streckschwingung des -Si-O-Einheit und bei 785 cm⁻¹, als Streckschwingungsbande der -Si-C-Bindung, identifiziert werden. Trägt man die so erhaltenen Extinktionen gegen die Konzentration des PHEA auf, so wird der in **Abb. 3.1.12** dargestellte Graph für die verschiedenen Wellenzahlen erhalten.

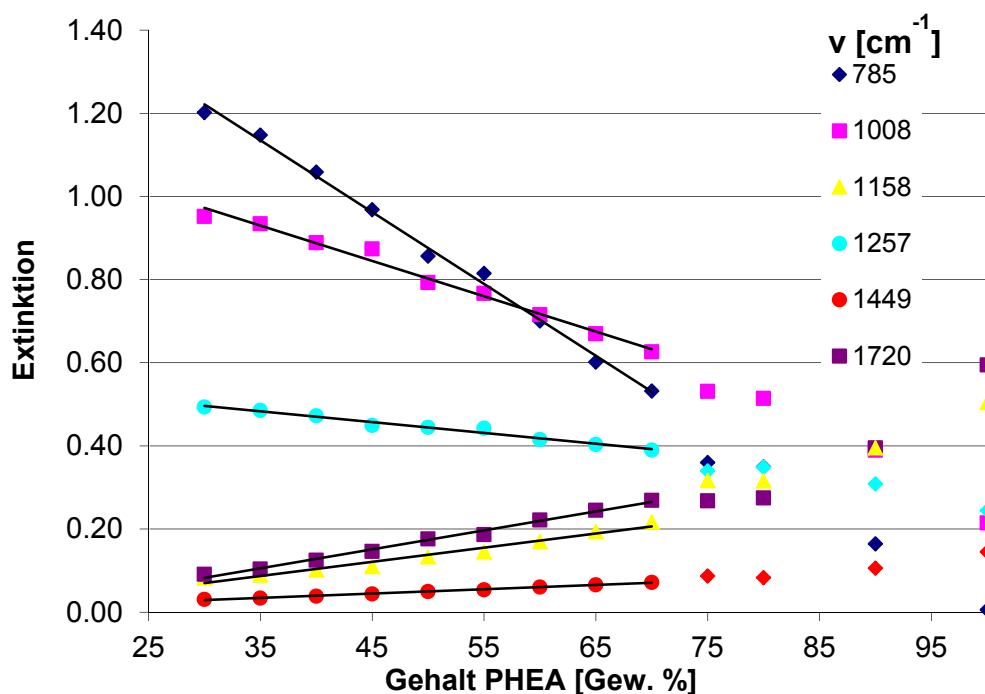


Abb. 3.1.12: Extinktion bei den Material-signifikanten Wellenzahlen von PHEA-/PDMS Membranen von unterschiedlichem PHEA-Gehalt aufgetragen gegen den enthaltenen PHEA-Gehalt (von 30 bis 70 Gew. %).

Dabei fällt insbesondere auf, dass nur für den Bereich zwischen 30 Gew. % und 70 Gew. % PHEA ein lineares Verhalten gefunden werden konnte und dass die Extinktion für die dementsprechend darunter, bzw. darüber liegenden Konzentrationen abflacht, bzw. nicht linear ansteigt. Deswegen wurden die angesprochenen Bereiche für die lineare Regression nicht berücksichtigt. Um aus den verschiedenen Steigungen die Konzentration des PHEA in den Partikeln zu berechnen, wurde um sicher zu gehen, zuvor für Stichproben die Extinktion der

Membranen mit der durch Mörser und Pistel zu Partikeln verarbeiteten entsprechenden Membran verglichen. Da keine Abweichungen zu den Extinktionen der Membranen bestanden, wurden als nächstes die Extinktionen der APCN Mikropartikel aus beiden Synthese Set-Ups durch die Steigungen der verschiedenen Wellenzahlen in Konzentrationen von PHEA umgerechnet. Die Ergebnisse sind in **Tab. 3.1.1** aufgeführt.

Tab. 3.1.1: Aufgrund der Material-signifikanten FT-IR-Signale berechnete PHEA –Gehalt (in Gew. %) in den PHEA-/PDMS Mikropartikeln (angesetzt auf 50 Gew. % und 70 Gew. % PHEA).

Wellenzahl [cm ⁻¹]	50 Gew. % PHEA		70 Gew. % PHEA	
	Mikro Set-Up	Reaktor	Mikro Set-Up	Reaktor
785	51 ± 0,5	50 ± 0,5	61 ± 0,4	73 ± 0,3
1007	54 ± 1,4	53 ± 1,4	66 ± 1,2	78 ± 1
1158	43 ± 1	43 ± 1	58 ± 1,5	76 ± 2
1258	61 ± 3,2	58 ± 3,3	72 ± 3	86 ± 2,7
1449	50 ± 0,5	52 ± 0,5	64 ± 0,6	84 ± 0,8
1720	50 ± 0,4	51 ± 0,4	62 ± 0,5	79 ± 0,7
∅	51,3 ± 1,9	51,5 ± 1,3	63,3 ± 2,2	78,5 ± 4,5

In **Tab. 3.1.1** sind die 2 Wellenzahlen (1158 cm⁻¹, die asymmetrische -C-O-Streckschwingung der Esterbindung, und 1258 cm⁻¹, die symmetrische Deformationsschwingungsbande der Si-C-Bindung) mit dem größten Fehler rot markiert. Dieser ergibt sich durch die gegenseitige starke Überlagerung. Diese Werte wurden daher nicht weiter berücksichtigt. Bei Betrachtung des Durchschnitts der restlichen Werte wird deutlich, dass sowohl der Mikro Set-Up, wie auch der Reaktor im Fall der 50 Gew. %-haltigen APCN-Mikropartikel mit ca. 51 Gew. % PHEA in beiden Fällen ein ähnliches Ergebnis erzielt werden konnte. Außerdem bestätigt dieses Ergebnis auch, dass in diesem Fall die Mikropartikel in den anvisierten Zusammensetzungen synthetisiert werden konnten.

Im Gegensatz dazu findet sich im Fall der Mikropartikel mit anvisiertem PHEA-Gehalt von 70 Gew. % ein stark voneinander abweichendes Ergebnis. Während die durchschnittliche Zusammensetzung des Mikro Set-Ups bei 61-66 Gew. % liegt, findet sich für den Scale-Up eine Zusammensetzung von 74-83 Gew. %. Da PHEA zum einen eine niedrigere Viskosität besitzt und zum anderen durch mögliche verfrühte Entschüttung sich im Wasser löst, wäre eine Absenkung des PHEA-Gehalts wie im Falle des Mikro Set-Ups erwartet worden. Die im Fall des

Scale-ups auftretende Erhöhung des PHEA lässt sich dadurch nicht erklären. Eine weitere mögliche Erklärung für die starke Abweichung der Messergebnisse kann der Umstand liefern, dass die Extinktionen der Partikel mit 70 Gew. % am Rande des linearen Bereichs liegen und damit stärker Fehler behaftet sind. Somit ist die ATR-FTIR nicht geeignet um APCN Mikropartikel mit höherem PHEA-Gehalt zu analysieren. Für den Bereich von 40-60 Gew. % PHEA ist diese Analytikmethode hervorragend geeignet die Zusammensetzung der APCN Partikel zu charakterisieren.

Eine weitere Methode um die Zusammensetzung der PHEA-/PDMS Mikropartikel zu analysieren ist die Elementaranalyse (EA). Durch diese können die Kohlenstoff-(C) und Wasserstoff (H)-Gehalte in den Partikeln bestimmt werden. Aus diesen lässt sich auf die PHEA:PDMS-Zusammensetzung schließen, da theoretisch eine Erhöhung des PHEA-Gehalts in einem Anstieg des Kohlenstoffgehalts bei gleichzeitiger Abnahme des Wasserstoffgehalts resultiert. Reines PDMS besteht zu 35,7 Gew. % aus C und zu 8,2 Gew. % aus H, während PHEA zu 50,8 Gew. % aus C und 7,1 Gew. % aus H besteht.

Wie in **Tab. 3.1.2** dargestellt wurden die C/H-Gehalte für die verschiedenen dargestellten PHEA-/PDMS Mikropartikel unterschiedlicher Zusammensetzung bestimmt. Außerdem wurden die theoretisch berechneten C/H-Gehalte der PHEA-/PDMS Partikel aufgeführt. Es zeigt sich, dass der Unterschied von 20 Gew. % PHEA in einem Unterschied von 0,22 Gew. % Wasserstoff resultiert. Da der Fehler dieser Analytikmethode in etwa bei 0,4 Gew. % liegt, war der Unterschied zu gering, um gemessen werden zu können. Daher wurden für die Untersuchung der Zusammensetzung nur die Kohlenstoffgehalte berücksichtigt.

Tab. 3.1.2: Vergleich der berechneten C/H-Zusammensetzung mit der per Elementaranalyse gefundenen Zusammensetzung der PHEA-/PDMS Mikropartikel (angesetzt auf 50 Gew. % und 70 Gew. % PHEA).

Element	50 %	PHEA		70 %	PHEA	
	kalk.	Mikro Set-Up	Reaktor	kalk.	Mikro Set-Up	Reaktor
C	43,2	42,4	42,7	46,3	44,1	45,7
H	7,7	8,0	7,7	7,4	7,7	7,3
PHEA [%]		49	49,3		66,8	69,2

Der Kohlenstoffgehalt zwischen beiden Systemen unterscheidet sich um 3 Gew. %. Daher ist eine exakte Aussage über die Zusammensetzung nicht möglich, weil der Fehler von 0,4 Gew. % in einer Abweichung von 2,7 Gew. % PHEA resultiert. Die Ergebnisse der EA werden dementsprechend eher als Hinweis auf eine Zusammensetzung angesehen. Für die PHEA-/PDMS Mikropartikel wird ein Gehalt von 49 bzw. 49,3 Gew. % PHEA gefunden. Dieser Wert liegt in guter Übereinstimmung mit der ATR-FTIR und weist auf eine präzise Präparation der anvisierten Zusammensetzung hin.

Im Fall des höheren PHEA-Gehalts weist die EA auf ca. 67 Gew. % für den Mikro Set-Up, bzw. 69 Gew.% PHEA für den Scale-Up hin. Beide Werte entsprechen in der Tendenz ebenfalls den ATR-FTIR-Ergebnissen. Anscheinend liegen die Partikel des Scale-Up näher an der anvisierten PHEA-Menge.

Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung ist die thermogravimetrische Analyse (TGA). Hierbei wurde die unterschiedliche Zersetzung der einzelnen Komponenten genutzt. Während sich das PHEA zu 100 % unter Sauerstoff abbaut, werden vom reinen PDMS-MA₂ ca. 42 Gew. % als Siliziumoxide oder -carbide (siehe **Tab. 3.1.3**) zurückbehalten. Dementsprechend sollte ein Gewichtsverlust von 71 % bei einem Gehalt von 50 Gew. % PHEA und 82,6 % bei einem Gehalt von 70 Gew. % PHEA gefunden werden.

Tab. 3.1.3: Thermogravimetrische Analyse des Gewichtsverlusts der unterschiedlichen Zusammensetzungen der PHEA-/PDMS Mikropartikel (angesetzt auf 50 Gew. % und 70 Gew. % PHEA) berechnet aus den Gewichtsverlusten der Reinsubstanzen PHEA und PDMS.

	50 %	PHEA		70 %	PHEA	
	kalk.	Mikro Set-Up	Reaktor	kalk.	Mikro Set-Up	Reaktor
% Abbau	71	72,7 ± 1,6	66,5 ± 1,6	82,6	80,5 ± 3,5	83,5 ± 2,1
% PHEA		51,2 ± 1,1	46,8 ± 1,1		68,2 ± 3	70,8 ± 1,8

Wie in **Tab. 3.1.3** dargestellt wurde so für die PHEA-/PDMS Mikropartikel mit anvisiertem PHEA-Gewichtsanteil von 70 %, ein Anteil von ca. 68 % gefunden für den Mikro Set-Up und 71 % im Fall des Scale-Ups. Dieses Ergebnis bestätigt, dass beide Systeme nicht genau bei 70 % PHEA liegen, wobei der Scale-Up den höheren Gehalt an PHEA ermöglicht.

Für die APCN Mikropartikel mit 50 Gew. % PHEA werden zum ersten Mal stark voneinander abweichende Werte erhalten, die tendenziell nicht mit den Ergebnissen von ATR-FTIR und EA übereinstimmen. Während diese immer für beide Systeme gleiche Ergebnisse um ca. 50 Gew. % PHEA aufgewiesen haben, konnte dies nur für den Mikro-Set-Up bestätigt werden. Für den Scale-Up wurden in diesem Experiment immer geringere PHEA-Gehalte von ca. 47 Gew. % gefunden.

Zusammenfassend konnte eine Alternative zur Extraktion für die Charakterisierung der APCN erfolgreich etabliert werden. Die Zusammensetzung der APCN Mikropartikel mit 50 Gew. % PHEA konnte auf genau diese 50 Gew. % mittels ATR-FTIR, EA und TGA charakterisiert werden. Bei beiden Systemen wurden 50 Gew. % PHEA erfolgreich eingestellt. Für die Synthese mit höherem PHEA-Gewichtanteil von 70 % zeigte sich, dass die ATR-FTIR als Charakterisierungsmethode nicht geeignet ist, da der Messbereich aufgrund verschiedener Ursachen nicht mehr im linearen Messbereich (40-60 Gew. %) der Extinktion lag. Für die APCN Mikropartikel mit 70 Gew. % konnten aber durch die EA und TGA bestimmt werden, dass mittels des Reaktors die 70 Gew. % PHEA noch eher erreicht werden können als durch den Mikro Set-Up.

Die Oberflächenstruktur der APCN Partikel scheint daher von der Struktur für APCN Membranen mit 50 Gew. % PHEA abzuweichen^[113], obwohl insgesamt die Zusammensetzung von PHEA und PDMS für ein 50:50 APCN Netzwerk vorliegen. Es wird vermutet, dass die Ursache in unterschiedlichen Wechselwirkungen der beiden Phasen mit dem Reaktionsmedium bei der Suspensionspolymerisation, insbesondere mit dem Tensid Lutensol AT 25, zu finden ist.

3.1.5 Magnetische Steuerung der APCN-Mikropartikel

Nach dem die Homogenisierung des Magnetits innerhalb der APCN Partikel sowie die Bestimmung der Partikelzusammensetzung erfolgreich durchgeführt worden waren, lag der Fokus auf der magnetischen Steuerung der APCN Mikropartikel. Dafür wurde verglichen, inwiefern die APCN Mikropartikel mit homogenerer Magnetitverteilung in wässrigem Medium per Magnet gesteuert werden können. Zuerst wurde untersucht, ob eine Beschleunigung der Sedimentation durch

zusätzliche magnetische Steuerung erreicht werden kann. In **Abb. 3.1.13** ist die Sedimentation der Partikel ohne magnetische Steuerung dargestellt.

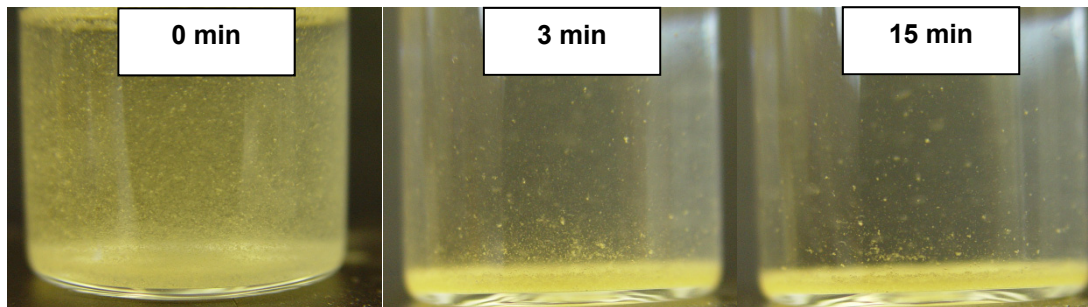


Abb. 3.1.13: Sedimentation der PHEA-/PDMS APCN Mikropartikel mit 50 Gew. % PHEA-Gehalt in wässrigem Medium ohne magnetische Steuerung.

Es wurde deutlich, dass der Hauptteil der Partikel innerhalb von 3 min sedimentierte. Der bis dahin nicht abgetrennte Rest liegt nach 15 min noch dispergiert vor. Durch magnetisches Steuern der Sedimentation, siehe **Abb. 3.1.14**, konnten die Partikel zu 100 % innerhalb von 3 min abgetrennt werden.

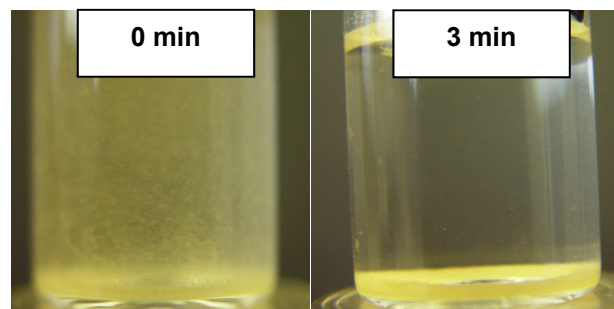


Abb. 3.1.14: Magnetische Steuerung der Sedimentation von PHEA-/PDMS APCN Mikropartikel mit 50 Gew. % PHEA-Gehalt in wässrigem Medium.

Die Abtrennungsgeschwindigkeit entsprach vorangegangenen Arbeiten und es konnte damit keine Beschleunigung durch eine homogenere Magnetitverteilung erreicht werden. In Anbetracht der nicht vorhandenen magnetische Steuerung wurde von Untersuchungen der Freisetzung abgesehen. Um die magnetische Steuerbarkeit der APCN Mikropartikel zu erhöhen, müsste ein höherer Magnetitgehalt als 0,125 Gew. % eingebaut werden. Dies gestaltete sich jedoch aufgrund der hohen Extinktion des Magnetits sehr schwierig für eine photokatalysierte Polymerisation. Alternativ könnte man natürlich erhöhte Mengen von Magnetit auf der Oberfläche anbringen, wodurch man sich jedoch die für die Freisetzung essentielle Oberfläche „verstopfen“ würde.

3.2 Magnetisch triggerbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen

Neben der Anwendung zum magnetischen Steuern von APCN Mikropartikeln als Freisetzungssysteme ist die sofortige Reaktion des Magnetits auf Veränderungen des magnetischen Feldes ein Faktor, der es zusätzlich interessant macht für den Aufbau von Strukturen, die durch magnetische Triggerung eine Freisetzung aufweisen. Deswegen war es im Rahmen dieser Arbeit die Absicht, das Konzept der magnetischen Triggerung des Gel-Sol-Überganges von Hydrogelen umzusetzen. Eingelagertes Magnetit soll unter magnetischer Triggerung für die mechanische Zerstörung des Gels sorgen und somit ein Sol erzeugen, aus welchem Wirkstoffe freigesetzt werden können.

3.2.1 Einleitung - Hydrogele

Die Bezeichnung Gel, als Kurzform für Gelatine, stammt vom Lateinischen „gelu“ für Eis ab. Gele liegen als kohärente Strukturen vor, die aus einer Umwandlung von einem Sol zu einem Gel gebildet werden. Innerhalb des Gels liegen netzartige, dreidimensionale Strukturen mit einem unendlichen Molekulargewicht vor, die mit Lösungsmittel gefüllt sind. Handelt es sich um Wasser, liegen Hydrogele vor. Bei organischen Lösungsmitteln sind es Organogelen. Die rheologischen Eigenschaften liegen zwischen einer idealen Flüssigkeit und einem idealen Festkörper. Dies erklärt ihre leichte Verformbarkeit sowie ihre Elastizität und resultiert in einer unendlich hohen Viskosität. Gele werden in vielen alltäglichen Bereichen benutzt (Haargel, weiche Kontaktlinsen, Gelatine)^[120]. Strukturell sind verschiedene Formen bekannt, in denen Gele vorliegen können^[121]:

1. Geordnete lamellare Strukturen (z.B. Phospholipide und Seifen)
2. Kovalent gebundene Polymernetzwerke (z.B. APCN)
3. Physikalische Polymernetzwerke (z.B. Gelatine)
4. Teilweise ungeordnete Strukturen (dreidimensionale Netzwerke aus Fasern agglomerierter niedermolekularer Sole)

Die im letzten Punkt erwähnten niedermolekularen Teilchen, aus denen eine Sol besteht, werden auch als niedermolekulare Hydrogelatoren (low molecular weight hydrogelators, engl., LMWH, Molekulargewicht < 2000 g/mol) bezeichnet. Bei

ihnen handelt es sich im Gegensatz zu Polymernetzwerken, wie den APCNs (kovalent verknüpfte Hauptvalenzgele) um Nebervalenzgele, die sich untereinander aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Dispersionskräfte, H-Brückenbindungen oder Coulomb-Kräfte zu dreidimensionalen Netzwerken zusammenlagern. Die Besonderheit der niedermolekularen Hydrogelatoren liegt in der Eigenschaft, dass ihre Gele durch mechanische Beanspruchung oder Erwärmen reversibel in Sole umgewandelt werden können^[122].

3.2.2 Einleitung - Magnetisch getriggerte Gele

In der Literatur sind verschiedene Methoden beschrieben, Magnetit oder andere magnetische Komponenten in Hydrogele einzulagern. Generell wird der Hauptteil der magneto-responsiven Hydrogele, sogenannte Ferrogele, gestellt durch vernetzte Hauptvalenzgele, in deren Polymermatrix Magnetit oder anderen ferromagnetischen Eisenoxiden (Maghemit oder sonstige Ferrite) eingelagert werden^[123]. Dies kann zum einen durch das Dispergieren des Magnetit vor der Vernetzung geschehen, wie bei der vorgestellten Synthese von magnetischen APCN Mikro – und Nanopartikeln, durch Diffusion von Eisensalzen in die Netzwerke und nachfolgender Herstellung der Eisenoxide im basischen Milieu^[124] oder eben durch die Diffusion des Ferrofluids in das bestehende Polymernetzwerk^[125]. Bei den Polymeren handelt es sich häufig um Wasser lösliche Ausgangsstoffe, wie zum Bsp.: Polyvinylalkohol (PVA)^{[126],[127]} verschiedene Polyacrylamide^{[128],[129]}, Hydroxypropylcellulose, Gelatine^[130]. Eine erhöhte Freisetzung kann in ihrem Fall nur indirekt durch magnetisch induzierte Wärme erzeugt werden, falls sie einen LCST aufweisen.

Ein anderer Ansatz stabile Ferrit-haltige Hydrogele zu erhalten ist das *grafting-from* von der Ferritoberfläche. Auf diese Art und Weise konnten per RAFT mit Poly(2-methoxyethylmethacrylate)^[131], Polystyrol^{[131],[132],[133]} und Poly(ϵ -caprolacton)^{[131],[132],[133]} umhüllte Ferritmicellen erstellt werden. Die Polymere können auch per *grafting-onto* auf die Ferrite gepfropft werden^[134]. Der Fokus dieser Systeme liegt jedoch nicht auf dem magnetisch getriggerten Gel-Sol-Übergang sondern auf der Stabilisierung der Ferritnanopartikel oder der Darstellung von Netzwerken mit den Ferriten als Verknüpfungspunkt.

Eine alternative Möglichkeit Ferrite gut dispergiert in einem niedermolekularen Gel zu stabilisieren, stellt das Gelieren von Bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinat (AOT) umhüllten Ferrit mittels 2,6-Dihydroxynaphtalin oder p-Hydroxyphenol in verschiedenen organischen Lösungsmitteln dar. Diese Systeme zeigen zwar bis zu 50 Gew. % Aufnahmefähigkeit an Ferriten, eine magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs konnte nicht gezeigt werden. Unter Anlegen eines Magnetfeldes kann lediglich ein Schrumpfen des Gels beobachtet werden^{[135],[136]}.

Blockcopolymerer stellen eine weitere Möglichkeit dar, Ferrite sowohl im organischen wie auch im wässrigen Lösungsmittel zu stabilisieren. Lantermann et al.^[137] konnten 2006 mittels Polystyrol-*b*-Poly(ethylen-*stat*-butadien)-*b*-polystyrol Maghemit in Paraffinöl stabilisieren. Das Organogel zeigte sich dabei je nach Zusammensetzung von 40 °C - 90 °C stabil. Genauso wie magneto-responsive Hydrogele aus mit Citrat umhülltem, stabilisiertem Maghemit durch Zugabe des Triblockcopolymeres Poly - (2-vinylpyridin) - *b* - poly(ethylenoxid) - *b* - poly(glycidylmethylether-co-ethylglycidylether)^[138] stabil bei unter 7 °C oder größer 65 °C vorliegen. Ausgenutzt werden konnte dies zur indirekten magneto-responsiven Triggerung des Gel-Sol-Übergangs per magnetisch induzierter Erwärmung der Matrix oberhalb der Gelierungstemperatur.

Eine weitere anorganische Methode der Ferritgeldarstellung ist 2010 beschrieben worden. Durch Einlagerung von Maghemit an Laponit konnte ein stabiles Ferrogel dargestellt werden. Auch hier liegt der Fokus auf der dauerhaften Stabilität der Matrix^[139] und nicht der magnetischen Triggerung des Gel-Sol-Übergangs.

Den zuvor beschriebenen Systemen ist gemein, dass das Anlegen eines Magnetfeldes eine Stabilisation oder Ausrichtung der Polymermatrix zur Folge hat. Auch die Schaltung des Gels zwischen Gel- und Solphase geschieht, wenn überhaupt, indirekt per Temperatur über das magnetisch induzierte Erwärmen. Im Gegensatz dazu soll hier untersucht werden, ob es möglich ist durch Anlegen eines magnetischen Feldes Hydrogele zu destabilisieren und ob diese bei Entfernen des magnetischen Feldes ihre Stabilität wieder zurückgewinnen.

In Kombination mit bekannten Darstellungen von antibakteriellen Hydrogelen, wie dem Antibiotika-basierten Vancomycin-Pyren-Hydrogel von Xu et al.^[140], dem Protein-basierten Hydrogel von Schneider et al.^[141] oder dem Aminosäure-

basierten Hydrogel von Das et al.^[142], bietet die magnetische Schaltung des Gel-Sol-Übergangs des Hydrogels die Möglichkeit, den antibakteriellen Einsatz des Antibiotikum als Sol direkt zu steuern.

3.2.3 Einleitung - Hydrogelator 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz (OHD)

Die Darstellung von 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz (OHD), siehe **Abb. 3.2.1**, wurde von Bieser et al. 2005^[143] beschrieben. Durch die Diazotierung von 2-Hexylanilin und der nachfolgenden elektrophilen Substitution am Aromaten des 2-Hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalzes konnte in einer 2-stufigen Synthese der Azogelator OHD erhalten werden.

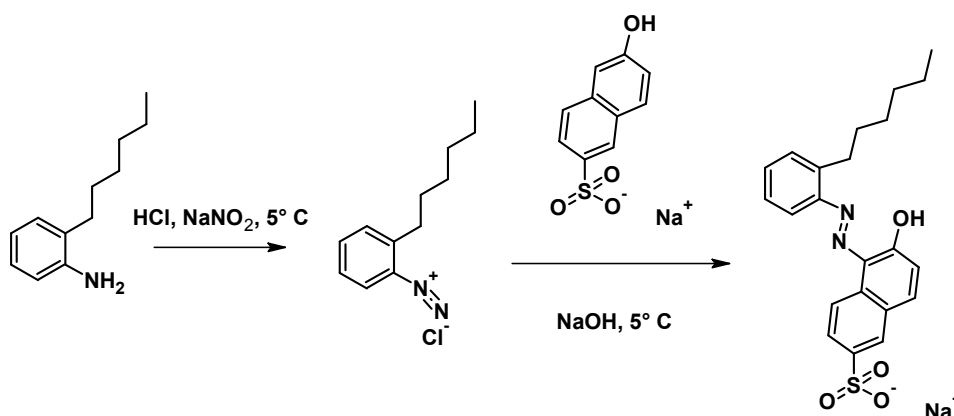


Abb. 3.2.1: Reaktionsgleichung der Darstellung von 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz (OHD).

OHD kann bei ca. 80 °C in Wasser bis zu Konzentrationen von über 10 Gew. % gelöst werden ohne Kristallbildung. Wird die Lösung des OHD abgekühlt, bilden sich ab 5 Gew. % stabile Hydrogele, die nach mehreren Monaten Lagerung keine Veränderungen aufweisen.

Außerdem zeigt OHD eine Oberflächen-induzierte Gelierung bei einem 1/50 der minimalen Gelierungskonzentration. Ab einer Temperatur von 45 °C beginnt der Übergang zum Gel. OHD Gele sind von tiefroter Farbe und optisch transparent. Gefriergetrocknete Gele, sogar mechanisch zerkleinerte, bilden durch Wasserzugabe innerhalb von 48 h wieder ein Hydrogel aus. Die Gelierung ist thermoreversibel. Außerdem bildet OHD bei Lösungen mit Konzentrationen von über 10 Gew.-% stabile Gele aus, ohne dass es zur Kristallisation kommt. Dies

liegt an der strukturellen Balance zwischen der Alkylkette des Benzylsubstituenten, die die Kristallbildung stört, und dem kristallisationsfähigen Aromaten.

Durch verschiedenen Analytikmethoden wurde bestimmt, dass die OHD-Moleküle in einer hierarchischen Selbstanordnung vorliegen. Die durch NMR bestimmte komplanare Stapelung konnte durch Kleinwinkel-Röntgenstreuung auf einen Abstand von 5 Å bestimmt werden. Zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen sorgen für diese hoch orientierte Ausrichtung, die in **Abb. 3.2.2** dargestellt ist.

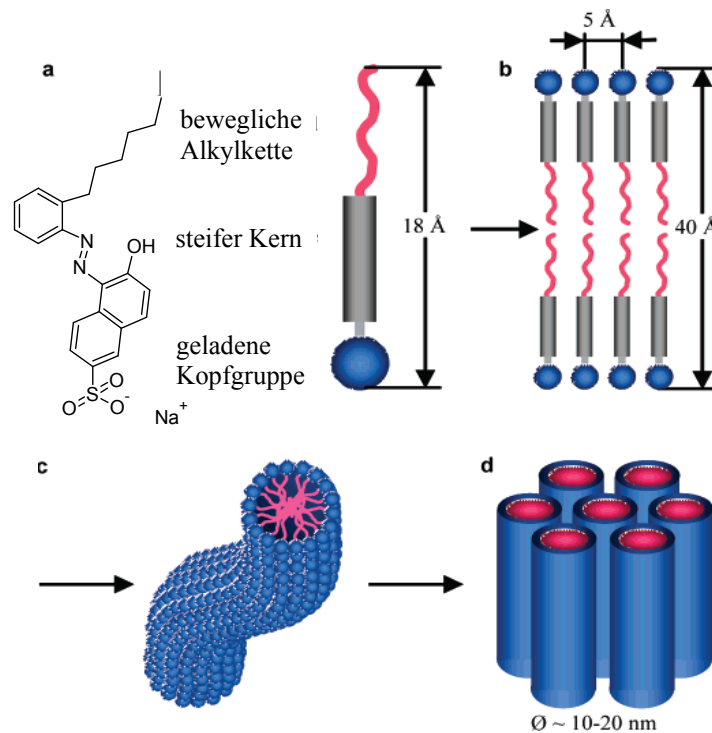


Abb. 3.2.2: Schematische Darstellung der Selbstanordnung des OHD^[144] bei Ausbildung eines Gels.

In hydrophiler Umgebung orientiert sich der geladene Kopf nach außen (siehe **a** in **Abb. 3.2.2**), während sich die steifen, aromatischen Kerne aneinander ausrichten. Die hydrophoben Alkylketten lagern sich wiederum aneinander an und es bildet sich eine OHD Doppelschicht aus. Die berechnete Länge, unter Vernachlässigung des Natrium-Gegenions, von 18 Å wird in etwa durch den per Röntgenbeugung bestimmten Durchmesser der Doppelschicht von 40 Å bestätigt. Diese Doppelschichten lagern sich zu Fasern an (**c**), die sich in Bündeln von 10-20 nm (per AFM bestimmt, **d**) Durchmesser organisieren. Die polaren Gruppen an der Oberfläche begründen zum einen die schwache Stabilität des Gels und zum anderen auch die schnelle Rückbildung des Gels, da sich die Fasern genauso wie

sie durch geringen Kraftaufwand schnell auseinander geschoben werden können, schnell wieder ausbilden können.

Als Überstruktur bildet sich eine Honigwaben-Struktur aus den OHD-Bündeln, die in **Abb. 3.2.3** durch REM-Aufnahmen bestimmt werden konnte. Die Waben erstrecken sich in der Länge von 100 μm bei einem Wabendurchmesser von 4-10 μm mit Wänden von ca. 350 nm Dicke.

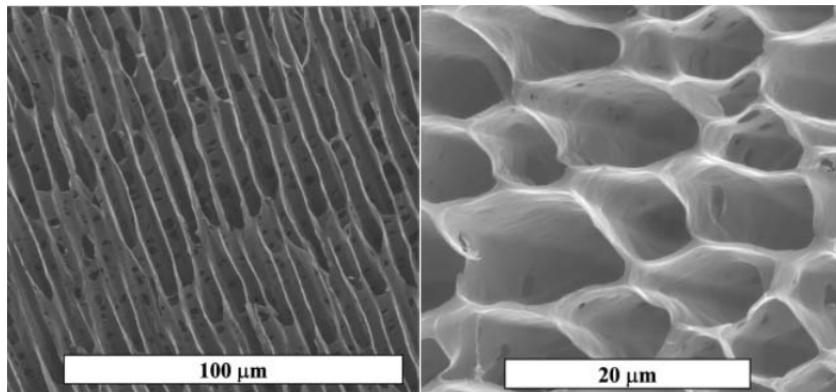


Abb. 3.2.3: Honigwaben-Struktur des OHD bestimmt per REM nach Gefriertrocknung für Gele mit 5 Gew. %^[143].

3.2.4 Einleitung - Hydrogelator Bolaamphiphil

Die Darstellung des niedermolekularen Hydrogelators Bolaamphiphil (BOLA) wurde 1990 von Newkome et al.^[145] beschrieben, siehe **Abb. 3.2.4**. Durch eine nukleophile Substitution wird im ersten Schritt in trockenem DMF bei 90 °C auf α,ω -Dibromohexadekan an beiden Enden Triethylmethanetricarboxylat-Natrium angebunden. Im zweiten Schritt wird in DMSO bei 25 °C in Gegenwart von K_2CO_3 der Ester zum Amid mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS) umgesetzt.

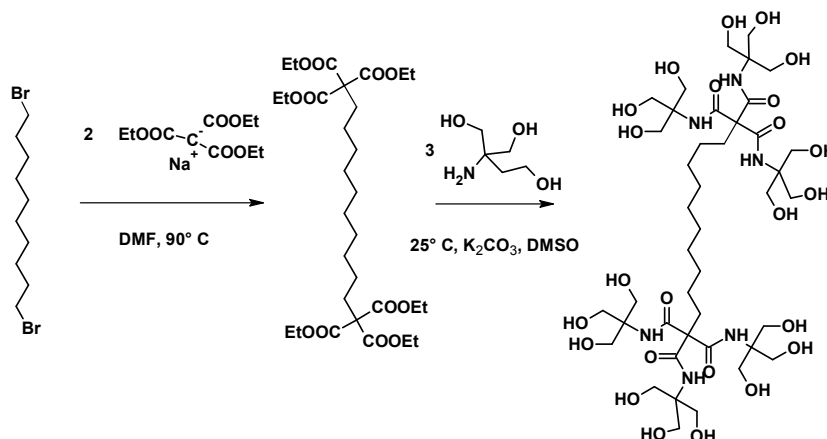


Abb. 3.2.4: Reaktionsgleichung der Darstellung von BOLA nach Newkome^[145].

BOLA bildet bei Konzentrationen von 0,1 Gew. % bis über 10 Gew.% durch Erhitzen und Abkühlen innerhalb von 3 h stabile Hydrogele. Diese Hydrogele sind thermoreversibel und sie werden durch Erhitzen auf Temperaturen über 45 °C wieder zerstört. Die Gele sind leicht opak und thixotropisch und können auch mechanisch sehr leicht zerstört werden. Ihre Stabilität als Hydrogel gewinnt BOLA durch die Kombination aus hydrophober Alkylkette im Kern und den hydrophilen Kugelenden. Eine Kristallisation des hydrophoben Kerns wird durch die Agglomeration der hydrophilen Enden gestört.

Die Gelierung des relativ leichten BOLA (MG = 1052 g/mol) lässt vermuten, dass die Ursache die Ausbildung von Überstrukturen ist. Durch TEM-Aufnahmen von angefärbten Proben konnte die Ausbildung von faserartigen Strängen mit einem Durchmesser von 34-36 Å und Längen von mehr als 2000 Å bewiesen werden. Durch Simulation wurde die in **Abb. 3.2.5** dargestellte Raumausfüllung des BOLA mit einem End-zu-End Abstand von 29 Å berechnet. Dieser Wert liegt in guter Übereinstimmung mit den gefundenen Dimensionen von 34-36 Å und die Abweichung von 5-6 Å des End-zu-End Abstands werden Solvatisierungseffekten der hydrophilen Endgruppen sowie der Dicke der Anfärbeschicht zugeschrieben. Ebenso beschreibt **Abb. 3.2.5** die Anordnung der knochenartigen BOLA Moleküle in einer alternierenden Schraube, in der die hydrophilen OH-Gruppen die Außenseite repräsentieren und die Alkylketten sich in der Mitte der Stränge aneinander anordnen. Die hydrophile Außenschicht ermöglicht außerdem eine Interaktion mit dem anwesenden Wasser durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.

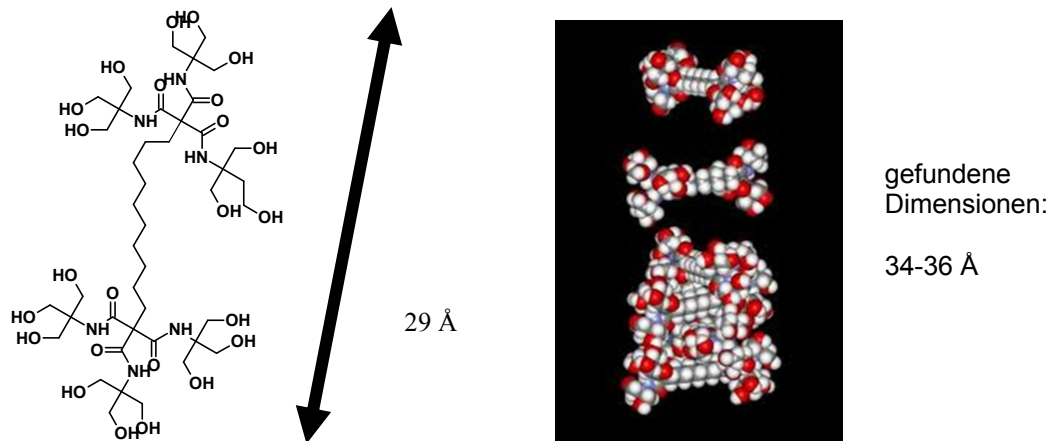


Abb. 3.2.5: Schematische Darstellung des BOLA nebst berechneter Moleküldimension und Darstellung dessen Anordnung^[145].

Das Vorliegen der BOLA-Stränge mit hydrophobem Kern konnte durch Anfärben mit dem hydrophobem Fluoreszenzfarbstoff Chlortetracylin (CTC), welcher in wässriger Lösung löslich und nichtfluoreszierend ist, und dem Auftreten von Fluoreszenz bestätigt werden. CTC muss also im Kern des BOLA eingelagert vorliegen. BOLA bildet Honigwaben förmige Überstrukturen aus, die einen Durchmesser von ca. 15 -20 μm besitzen und sich über mehr als 100 μm erstrecken, siehe **Abb. 3.2.6**. Um diese Strukturen deutlich bestimmen zu können, muss die minimale Gelierungskonzentration 10-fach überschritten werden.

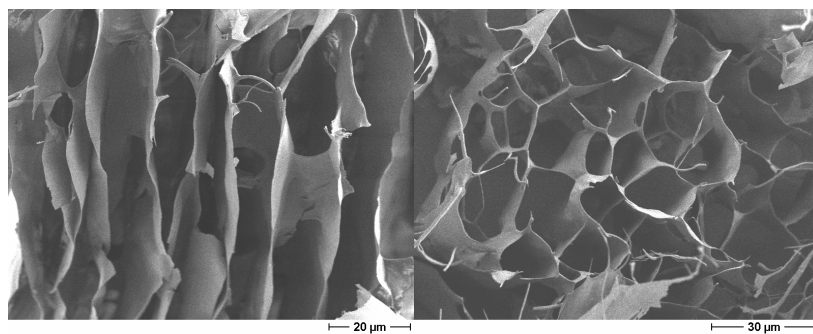


Abb. 3.2.6: Honigwaben-Struktur des BOLA bestimmt per REM nach Gefriertrocknung für Gele mit 1 Gew. % Hydrogelator.

3.2.5 Ergebnisse – Magnetisch triggerbare Hydrogele

3.2.5.1 Einlagerung von Magnetit in OHD

Für die Herstellung eines OHD Hydrogels wurden nach Bieser 5 Gew. % OHD (typischer Ansatz = 100 mg) in einem Rollrandglas vorgelegt und mit 1,9 ml VE-

Wasser versetzt. Nach Erhitzen über 60 °C löst sich das OHD orange-rötlich und geliert dann beim Abkühlen als durchsichtiges orange-rötliches Hydrogel aus. Für einen magnetisch triggerbaren Gel-Sol-Übergang ist es wichtig, dass das Magnetit gut dispergiert im VE-Wasser und in einer guten Wechselwirkung mit der OHD Überstruktur steht, so dass durch Anlegen eines magnetischen Feldes das Gel in ein Sol überführt werden kann.

Der einfachste Ansatz zur Dosierung von Magnetit für die Hydrogele ist die Zugabe des Magnetits in n-Heptan zu OHD mit nachfolgendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. So kann einfach die Menge an Magnetit dosiert werden. Das OHD sollte durch seinen unpolaren Schwanz und den negativ geladenen Kopf eine ähnliche Struktur wie das Oleat besitzen und dieses austauschen können oder eine Doppelschicht mit ihm ausbilden können. Beim Erwärmen konnte das Magnetit nicht dispergiert werden. Es wurde vermutet, dass der Grund die Unlöslichkeit des OHD in n-Heptan ist. Dadurch wird ein Austausch oder die Ausbildung einer Doppelschicht verhindert.

Da OHD Aceton löslich ist, wurde das n-Heptan der Magnetitdispersion durch Aceton ausgetauscht. Das Magnetit wurde per Magnet abgetrennt und das überstehende Lösungsmittel abdekantiert und mehrmaliges mit Aceton gewaschen. Nun wurde zu OHD 12,5 mg Magnetit (0,6 Gew. %) per Magnetit-Aceton-Dispersion gegeben und dann im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Das OHD löste sich vollständig im Aceton. Nach Zugabe von VE-Wasser blieb das Magnetit beim Erwärmen dispergiert und es entstand durch Einlagerung des schwarz-braunen Magnetits eine intensiv orange-rote Lösung (12,5 mg / 0,6 Gew. % Magnetit, 5 Gew. % OHD), die beim Erkalten nicht geliert.

Es wurde deswegen der OHD-Anteil in weiteren Versuchen auf 6 Gew. % erhöht (1,88 ml VE-Wasser 94 Gew. %). Beim Abkühlen dieser Konzentration bildete sich auch mit 0,6 Gew. % Magnetit stabile Hydrogele, siehe **Abb. 3.2.8**, in denen das Magnetit dispergiert vorliegt.



Abb. 3.2.8: Aufnahme eines OHD-Hydrogels mit 6 Gew. % OHD und 0,6 Gew. % Magnetit.

3.2.5.2 Charakterisierung der magnetischen Triggerung von OHD

Nachdem die Inkorporation des Magnetits in ein OHD Hydrogel erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde als nächstes untersucht, ob das Gel durch Anlegen eines Magnetfeldes magnetisch geschaltet werden kann. Es wird erwartet, dass durch die Anziehung, die das Magnetit erfährt, die Überstrukturen des Gels zerstört werden und folglich ein Sol entsteht. Im ersten Schritt wurde bei einem OHD-Gel mit 0,6 Gew. % Magnetit (12,5 mg) keine Reaktion des Systems auf Anlegen eines Magnetfeldes beobachtet. Die Magnetitmenge wurde nun graduell in 12,5 mg Schritten bei Beibehalten des gleichen OHD-Anteils (120 mg) erhöht. Ab einem Gehalt von 50 mg (2,4 Gew. %) Magnetit beginnt das Hydrogel bei Bewegungen des Magneten leicht zu zittern, aber ein Fließen kann nicht beobachtet werden. Die Kräfte reichen noch nicht zur Bildung eines Sols aus. Ab 75 mg (3,6 Gew. %) Magnetit wird unter Anlegen des Magnetfeldes genügend Hydrogel zerstört, so dass Teile des Sols zu fließen beginnen. Der Prozess ist jedoch sehr langsam, deswegen wurde weiteres Magnetit zugegeben. Ab einer Magnetitmenge von 100 mg (4,7 Gew. %) fließt das Sol nach Entfernen des Magneten zu Boden, siehe **Abb. 3.2.9**.

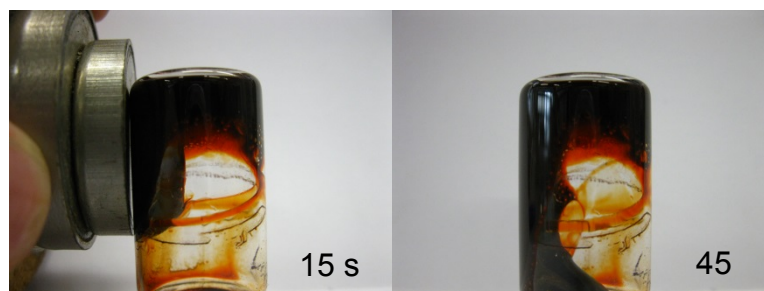


Abb. 3.2.9: Magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs eines OHD-Gels (5,8 Gew. %) mit 4,7 Gew. % inkorporiertem Magnetit und die zeitabhängige Bewegung des Sols.

Der Idee des magnetisch schaltbaren Gels entsprechend müsste das OHD-Sol durch eine Ruhephase, wieder ein dreidimensionales Hydrogel ausbilden. Bekannt ist von Bieser et al. ist die Reorganisation von mechanisch zerstörten, gefriertrockneten OHD-Hydrogel-Bruchstücken zu stabilen Hydrogelen. Deswegen wurden die magnetisch ausgelösten OHD Gele über Nacht im Kühlschrank gelagert. Am nächsten Tag hatte sich das OHD Hydrogel wieder gebildet.

Um einen Aufschluss über die Strukturen der so präparierten OHD Hydrogele zu erhalten, wurden diese in den verschiedenen Phasen – dem stabilen frisch zubereiteten OHD Gel, dem OHD Sol nach magnetischer Triggerung und dem wieder gebildeten OHD Gel - gefriergetrocknet. Die Proben wurden per REM untersucht. Als erstes wurden die Strukturen des frisch präparierten OHD Gels samt Magnetit untersucht.

In **Abb. 3.2.10** ist die parallele Anordnung von „gewellten Seitenwänden oder Fächern“, die ca. einen Abstand von 4 - 10 μm zueinander besitzen, zu erahnen. Dieser Durchmesser würde dem in Arbeiten von Bieser et al. beschriebenem entsprechen^[143]. Die Wandstärken von 350 nm, die in den gleichen Arbeiten für die Wände der Waben beobachtet wurden, konnten in diesen Strukturen nicht bestätigt werden. Vielmehr liegen hier Wandstärken zwischen 0,5 – 1 μm vor. Es wurde angenommen, dass das OHD der fehlenden Waben in die Fächer eingebaut wird.

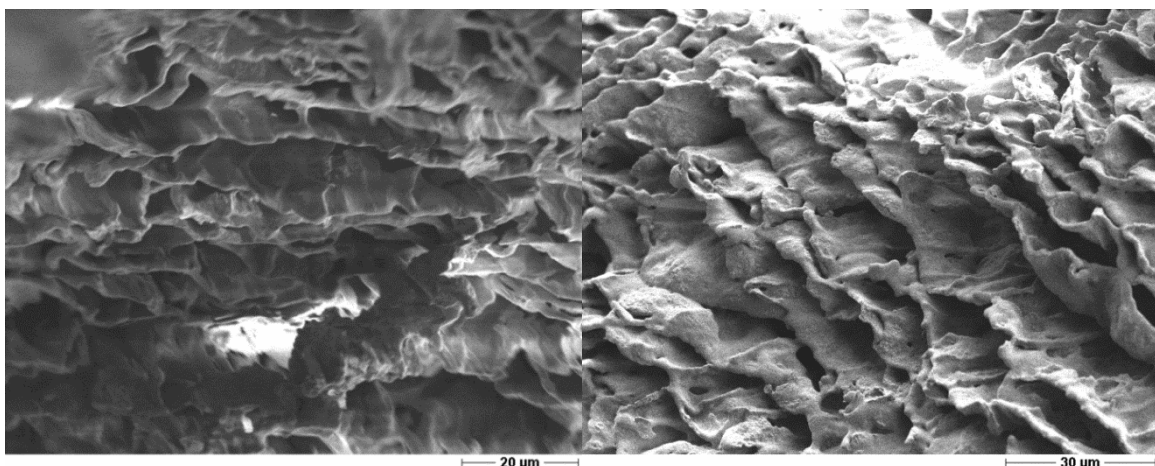


Abb. 3.2.10: REM-Aufnahme des frisch präparierten OHD-Xerogels (5,8 Gew.%) mit 4,7 Gew. % (100 mg) inkorporiertem Magnetit.

Während in reinem OHD-Gel diese Durchmesser in einer Bienenwaben-förmig angeordneten Struktur beobachtet werden, wirken diese Strukturen in

Anwesenheit von Magnetit aufgebrochen. Es scheint so, als würden durch die Inkorporation des Magnetits die OHD-Wände senkrecht zu den gewellten Fächern schwächer ausgebildet. Als Folge existieren nur vereinzelte Zwischenwände und die Wabenstruktur geht verloren.

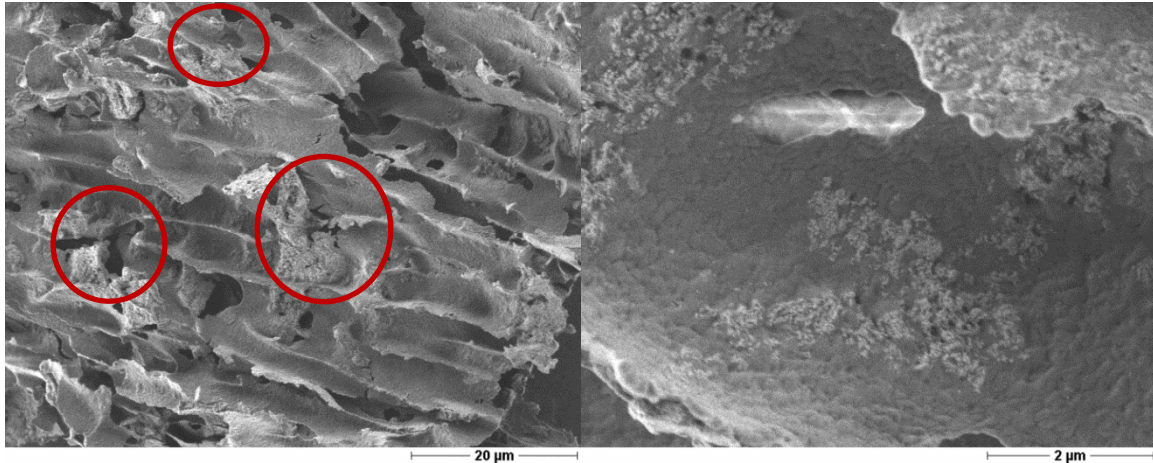


Abb. 3.2.11: REM-Aufnahme des OHD (5,8 Gew. %)/Magnetit (4,7 Gew. %) Xerogels (Links: Röhrenverlauf von oben mit rot eingekreisten hellen Agglomeraten, rechts die Röhrenwand vergrößert) vor der magnetischen Triggerung.

In **Abb. 3.2.11** liegen die Wabenstrukturen nicht mehr in eine Richtung orientiert vor, wie das bekannt ist für reines OHD-Gel. Stattdessen wirken Agglomerate, die aus den Strukturen hervortreten, wie Störstellen für eine übergeordnete Orientierung. Sie sind in **Abb. 3.2.11** rot umrandet. Interessanterweise liegen die Wanddicken im Bereich dieser Strukturen mit 350 nm im Bereich der Arbeiten von Bieser et al.. Während die umgebenden Überstrukturen eine verhältnismäßig glatte Oberfläche besitzen, treten hellere Agglomerate aus kugelförmigen Bestandteilen aus der Wand hervor. Um sicherzustellen, dass diese Strukturen sich durch die OHD-Wände ziehen, wurde die in **Abb. 3.2.12** aufgeführte Bruchkante näher betrachtet.

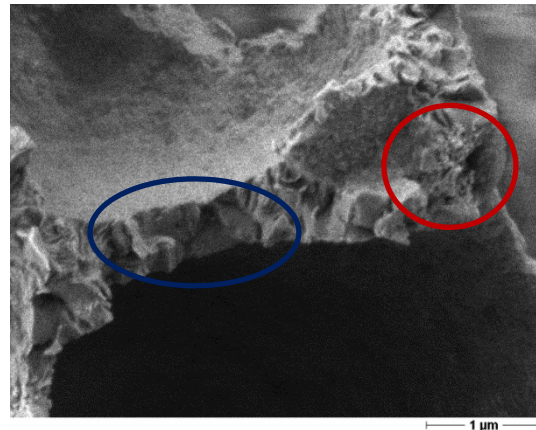


Abb. 3.2.12: REM Aufnahme der OHD (5,8 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew. %) Hydrogelbruchkante (blau umkreiste, scharfe Bruchkante – rot umkreiste, schwammartige Bruchkante) nach Gefriertrocknung.

Es zeigt sich in den REM-Aufnahmen in **Abb. 3.2.12**, dass 2 unterschiedliche Formen im lyophilisierten OHD/Magnetit-Gel existieren: blau umrandete, scharfkantige Bruchstellen und rot umrandete, schwammartige Bruchkanten. Es ist bekannt, dass das pure OHD, begünstigt durch die Aromaten, in einer extrem regelmäßigen Stapelung vorliegt, welche Ursache für die scharfe Bruchkante sein könnte. Bei den schwammartigen Bruchkanten könnte es sich um das eingelagerte Magnetit handeln. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass die Dimension der Kugeln ca. 10 nm beträgt. Dies ist exakt die Größe des Magnetits. In der Wand eingelagertes Magnetit könnte in diesem Fall eine Erklärung für die wieder beobachteten erhöhten Wandstärken von 0,44-1,2 µm darstellen.

Durch einen Line-Scan im REM mit zusätzlicher energiedispersiven Röntgenanalyse (EDX), siehe **Abb. 3.2.13**, an einer geeigneten Stelle wurden die kugelförmigen Strukturen auf Eisen untersucht. In **Abb. 3.2.13** stellt die grüne Linie bildlich den Verlauf der Analyse dar und entspricht exakt dem Verlauf der rot dargestellten Eisengehaltsgrafik. Der Bildausschnitt beträgt 20 µm. Die Konzentrationen des Eisens, siehe die Grafik des Eisensignals, sind dort am höchsten, wo die kugelförmigen Strukturen vorhanden sind. Das bedeutet, dass diese Strukturen durch das Magnetit verursacht werden. Ihre Gegenwart in und auf den Wandstrukturen deutet wie auch die erhöhten Wandstärken von 0,44-1,2 µm darauf hin, dass Magnetit in und auf das OHD-Hydrogelgerüst eingebaut werden kann.

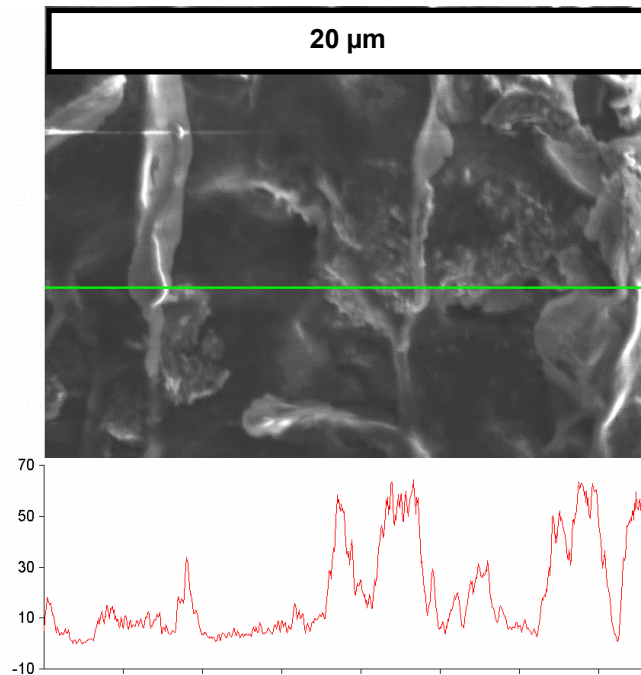


Abb. 3.2.13: REM-Aufnahme eines OHD (5,8 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew. %) Xerogels vor der magnetischen Triggerung und Bestimmung der Magnetitverteilung mittels energiedispersiver Röntgenanalyse auf das Element Eisen (Magnetit) entlang eines Line-Scans (grün).

Nach der Charakterisierung des OHD mit eingelagertem Magnetit wurde versucht, das magnetisch getriggerte Sol ohne vorheriges Gelieren nach Lyophilisation zu untersuchen. Es fiel sofort auf, dass dann die Proben nach der folgenden Gefriertrocknung keinerlei Stabilität mehr besitzen. Die im REM beobachteten Strukturen gleichen daher einem ungeordneten Pulver. Diese Beobachtung stützt die These, dass das Magnetit gleichmäßig im OHD verteilt vorliegt und dass durch magnetisches Auslösen des Hydrogels die Überstrukturen, die das Xerogel stabilisieren, zerstört werden.

Als letztes wurde die erneut gebildete OHD-Struktur nach dem magnetischen Auslösen, dem Wiedergelieren und der Gefriertrocknung per REM untersucht. In **Abb. 3.2.14** ist das Ergebnis dargestellt.

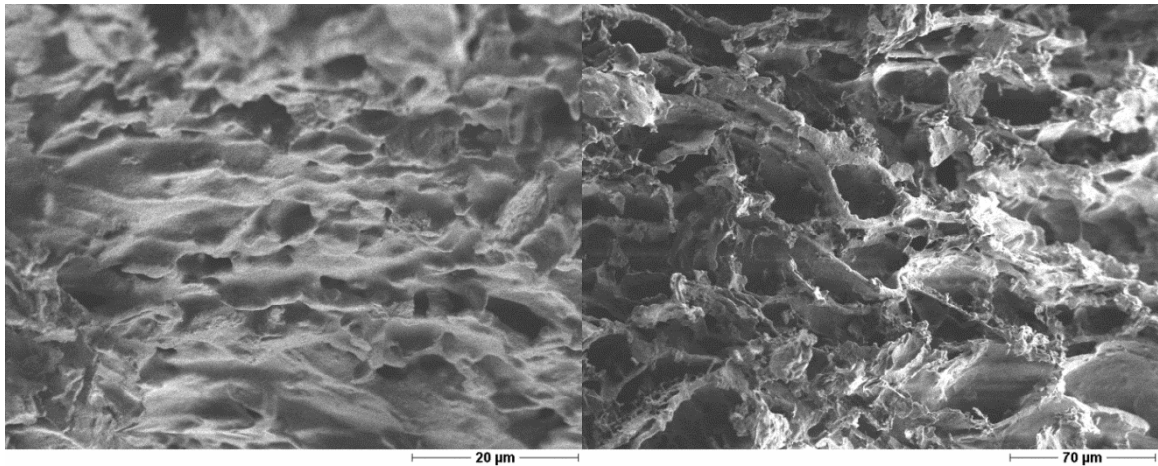


Abb. 3.2.14: REM-Aufnahme des OHD (5,8 Gew. %)/Magnetit (4,7 Gew. %) Xerogels nach der magnetischen Triggerung und 24h Gelieren im Kühlschrank.

In der linken Abbildung wird deutlich, dass die gewellten, parallel vorliegenden Seitenwände mit Wandstärken von 600 nm nur noch im Ansatz mit Waben in Verbindung gebracht werden können. Die senkrechten Verbindungen fallen fast komplett weg. Bei Vergrößerung des Ausschnitts wird deutlich (**Abb. 3.2.14 rechts**), dass dies an der Zunahme der Wabendimension bei gleich großen Wandstärken von 1,4 µm liegt. Statt 4-10 µm großen Waben liegen hier 30-40 µm große Waben ähnliche Anordnungen vor. Anscheinend werden diese neu aus den Bruchstücken der OHD Seitenwände zusammengesetzt. Auch ist zusätzlich die Ausrichtung der Bruchstrukturen in einer Fernordnung geringer. Dies liegt vor allen an den zuvor angesprochenen Störstellen durch die Magnetitstrukturen. Deutlicher wird dies in der **Abb. 3.2.15** (links), wo der Eindruck entsteht, dass die OHD-Kanäle in alle Richtungen ohne Überordnung verlaufen.

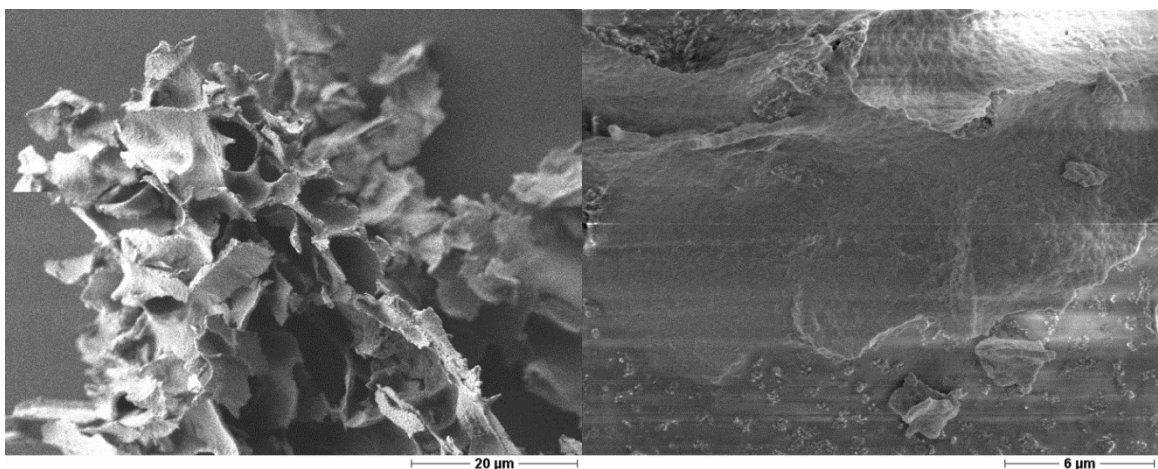


Abb. 3.2.15: REM des OHD nach dem magnetischen Auslösen und 24h Gelieren im Kühlschrank. Links die Röhrenstrukturen. Rechts die Wand des OHD (5,8 Gew. %)/Magnetit (4,7 Gew. %) Xerogels vergrößert.

Links in **Abb. 3.2.15**, wird deutlich, dass das OHD nach dem magnetischen Auslösen weiterhin glatt Wände bildet. Außerdem liegt das Magnetit immer noch verteilt im OHD vor und nicht geballt als Anhäufung an einer Stelle. Zusätzlich sind 2-3 µm große Bruchstücke des OHD zu erkennen, die auf den erneut glatten OHD Wänden liegen. Nach dem Gelieren konnten die OHD (5,8 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew. %) Hydrogele beliebig oft wieder ausgelöst werden.

Es konnte erfolgreich gezeigt werden, dass durch die Einlagerung von Oleat beschichtetem Magnetit in ein OHD-Hydrogel mittels der magnetischen Triggerung der Gel-Sol-Übergang gezielt gesteuert werden kann und das Konzept der magnetischen Triggerung von Hydrogelen aus niedermolekularen Hydrogelatoren erfolgreich eingesetzt werden kann. Die Sole gelieren bei Lagerung im Kühlen wieder und stehen dann wieder für eine erneute magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs bereit.

3.2.5.3 Einlagerung von Magnetit in BOLA

Mit dem Beweis, dass eine magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs reproduzierbar möglich ist, wurde versucht dies mit dem nicht geladenen Hydrogelator BOLA zu erreichen. BOLA ist bereits bei geringen Anteilen von 0,1 Gew. % in der Lage, Hydrogele auszubilden. Nachdem im Fall von OHD erfolgreich Magnetit-haltige Hydrogele durch die Zugabe des Magnetits in Aceton erhalten werden konnten, wurde nun versucht diese Methodik auf BOLA als Hydrogelator anzuwenden. Für die Herstellung eines BOLA Hydrogels wurden nach bisherigen Kenntnissen 0,1 Gew. % BOLA (typischer Ansatz = 2 mg) in einem Rollrandglas vorgelegt und mit 2 ml VE-Wasser versetzt. Nach Erhitzen über 60 °C löst sich das BOLA unter leichtem Schäumen farblos und geliert dann beim Abkühlen als durchsichtiges schwach weißliches Hydrogel aus.

Wie im Fall des OHD wurde Magnetit (100 mg in 1 ml Aceton) zu dem vorgelegten BOLA hinzugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Als nächstes wurden 2 ml VE-Wasser zugefügt und das BOLA unter Erwärmen gelöst. Im Fall von BOLA wird das Magnetit nicht durch den Hydrogelator homogenisiert, sondern liegt nicht dispergiert am Boden des Rollrandglases vor. In einem ersten Versuch die Dispergierbarkeit herzustellen, wurde die Menge an BOLA auf 1 Gew. %

erhöht und weiter nach bekanntem Procedere vorgegangen. Die 10-fache Menge an für Gelierung notwendigem BOLA bedingt zwar die Ausbildung von extrem stabilen Gelen, jedoch kann das Magnetit nicht dispergiert werden und liegt weiterhin als Bodensatz vor.

Um auszuschließen, dass die Konzentration des Magnetits zu hoch ist für das vorhandene BOLA, wurde die Magnetitmenge reduziert. Da die Reduktion des Magnetits auf 20 mg keine Verbesserung erbrachte, wurde als Fazit geschlossen, dass BOLA das Magnetit nicht in gleichem Maße wie OHD stabilisieren kann. Vermutlich kann das ungeladene BOLA das hydrophobe Magnetit nicht umhüllen.

Statt die homogene Dispersion des Magnetit zu erreichen, wurde versucht, das Magnetit in der Struktur des Hydrogels zumindest als Aggregat zu dispergieren. Um dies zu erreichen, wurde die 100 mg Magnetit (4,7 Gew. %) in Aceton dispergiert auf 0,1 Gew. % BOLA (2 mg) gegeben. Nach Entfernen des Acetons wurden 2 ml VE-Wasser hinzugegeben und durch mehrmaliges, abwechselndes Erhitzen und starkes Dispergieren (per Vortex, 40 Hz) das Magnetit bestmöglich zerkleinert. Während des Gelierens sank das Magnetit auf den Boden des Rollrandglases ab. Daher wurde das Magnetit nach 3 h Stunden Gelieren durch sehr vorsichtiges Schwenken unter der teilweisen Zerstörung des Hydrogels dispergiert, um ein erneutes Sedimentieren des Magnetits zu verhindern. Nach 12 h Gelieren ist das BOLA-Hydrogel nicht ausreichend stabil und kollabiert beim Umdrehen der Probe. Um dies zu verhindern wurde die BOLA Konzentration auf 0,2 Gew. % erhöht. So konnten stabile BOLA-Hydrogele mit 4,7 Gew. % Magnetit hergestellt werden, siehe **Abb. 3.2.16**.

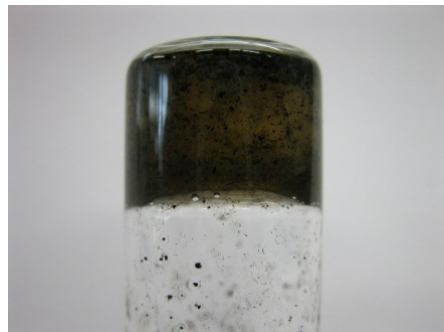


Abb. 3.2.16: Aufnahme des BOLA (0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew. %) -Gels vor der magnetischen Triggerung.

3.2.5.4 Charakterisierung der magnetischen Triggerung von BOLA

Die magnetische Triggerung des BOLA Hydrogels stellt sich aufgrund der unterschiedlichen Art von Verteilung des Magnetits im Hydrogel anders dar als im Fall des OHD. In **Abb. 3.2.17** ist dargestellt, wie ein stabiles BOLA Hydrogel durch manuelles Anlegen eines Magnetfeldes destabilisiert wird. Durch den Magneten werden die Magnetitagglomerate angezogen und bewegen sich durch das Hydrogel, welches durch die Bewegung seine Stabilität einbüßt und kollabiert. Ganz rechts in **Abb. 3.2.17** wird deutlich, wie das Magnetit sich lokal anhäuft.

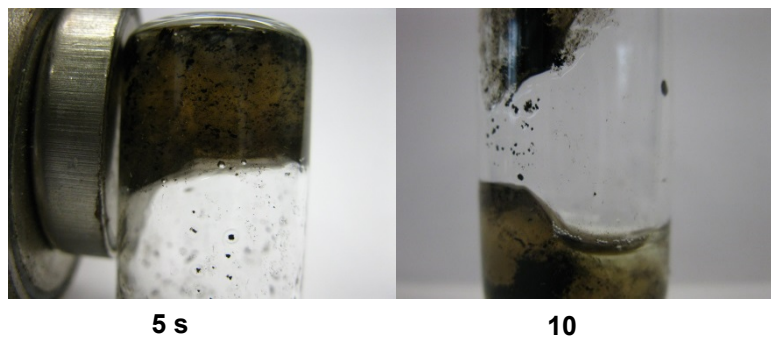


Abb. 3.2.17: Zeitliche Abtrennung des im BOLA (0,2 Gew. %) suspendierten Magnetit (4,7 Gew.%) und das Fließen des Sols nach magnetischer Triggerung.

Nach weiteren 10 s ist auch der letzte Rest des Sols auf den Boden geflossen. Um dem Gel ausreichend Zeit zu geben, sich wieder auszubilden, wurde das BOLA/Magnetit in der Kühle 12 h gelagert. Im Gegensatz zu OHD geliert BOLA nicht im gleichen Ausmaß, sondern entwickelt maximal eine Pudding-artige Festigkeit.

Um die Eigenschaften des BOLA/Magnetit-Gels genauer zu untersuchen, wurden wie im Fall des OHDs mittels REM-Aufnahmen die Strukturen des BOLA als Xerogel untersucht. In **Abb. 3.2.18** sind REM-Aufnahmen des BOLA/Magnetit-Xerogels vor dem magnetisch getriggerten Gel-Sol-Übergang dargestellt. In vorherigen Arbeiten am Lehrstuhl von Marko Müller und Felix Siedenbiedel konnte gezeigt werden, dass bei BOLA-Xerogelen mit 1 Gew. % BOLA wie beim OHD wabenartige Formen aus glatten Wänden mit einem Durchmesser von 15-20 μm auftreten, die sich röhrenartig durch das Gel erstrecken. Bei Betrachtung der REM-Aufnahmen in **Abb. 3.2.18** fällt auf, dass die dort vorliegende Anordnung eine gewisse Regelmäßigkeit aufweist. Röhren und Waben lassen sich dort nicht finden. Auch ist die Konzentration an BOLA so gering, dass sich keine glatten

Wände durch das BOLA ausbildeten. Stattdessen können die einzelnen BOLA-Fasern erkannt werden. Diese Fasern scheinen in **Abb. 3.2.18 (Links)** eine Struktur, wie beim OHD, aus parallelen Seitenwänden mit Querverknüpfungen auszubilden. Erschwert wird eine genauere Beschreibung, weil sich die dünnen Fäden im REM statisch aufladen und sich dann bewegen.

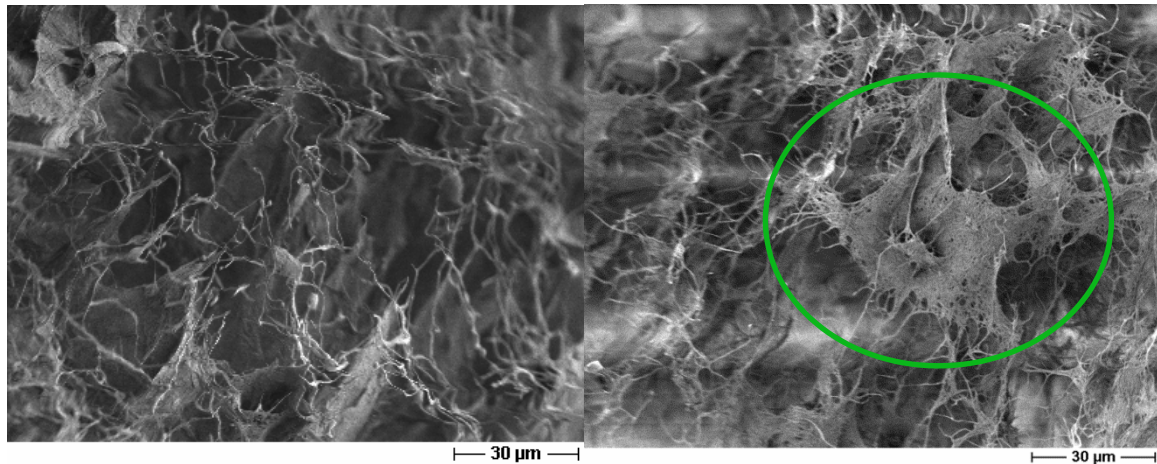


Abb. 3.2.18: REM-Aufnahme des BOLA (0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) -Xerogels vor der magnetischen Triggerung. Der grüne Kreis markiert eventuelle Röhren.

In **Abb. 3.2.18 (rechts)**, ist eine REM-Aufnahme abgebildet, die zeigt, wie sich aus den einzelnen BOLA-Fasern massive Wände ausbilden können. Im Bereich dieser massiven Struktur (grüner Kreis) entsteht der Eindruck, als würden dort die Öffnungen von Röhren in der Größe von ca. 15-20 µm vorliegen. Dieses Ausbilden von Wänden durch BOLA Fasern lässt sich noch deutlicher in **Abb. 3.2.19** erkennen. Während in der linken Abbildung Röhren im Durchmesser von unter 10 µm angedeutet sind, so zeigt die rechte Aufnahme eine hauptsächlich unstrukturierte Anordnung der BOLA-Fäden.

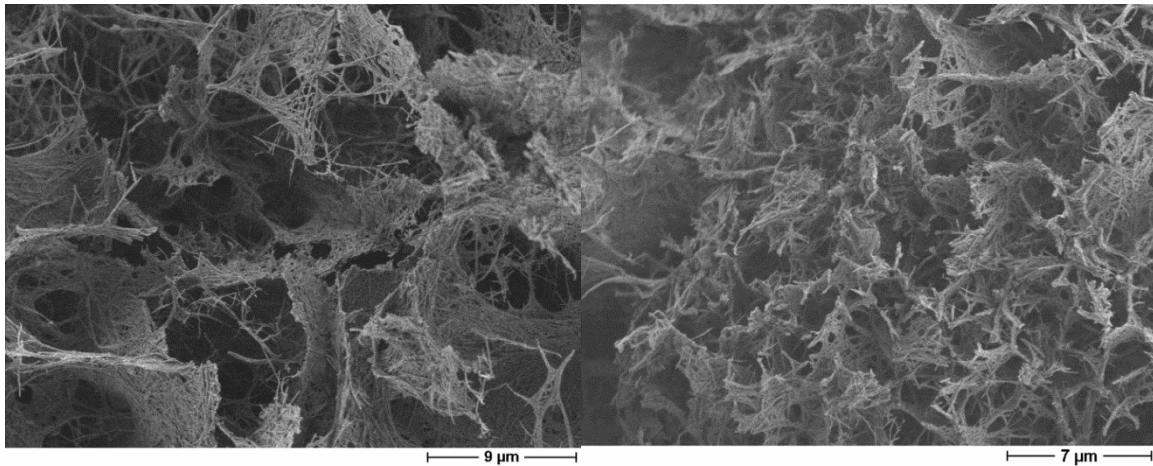


Abb. 3.2.19: REM-Aufnahme BOLA(0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) -Xerogels vor der magnetischen Triggerung.

Beim Untersuchen des gefriergetrockneten, getriggerten BOLA-Sols zeigte sich, dass es wie das entsprechende, getriggerte OHD-Sol nicht stabil genug ist, beim Lyophilisieren eine feste Struktur auszubilden. Im Weiteren wurde deswegen die Struktur des nach 12 h Kühle nicht komplett wieder gelierten BOLA (0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) -Xerogels per REM-Aufnahmen analysiert. In **Abb. 3.2.20** sind die so entstandenen Strukturen sichtbar. Es wird deutlich, dass die geringe Anordnung, die im nicht ausgelösten BOLA noch bestand, vollständig verschwindet. Aus den ca. 10-15 μm großen Bruchstücken des BOLA setzt sich ein Netzwerk zusammen, welches keine übergeordnete Orientierung aufweist. Dies und der Umstand, dass sich das BOLA (0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) -Sol wieder zu geschlossenen Flächen teilweise geliert, sorgte dafür, dass die Xerogele stabilisiert werden.

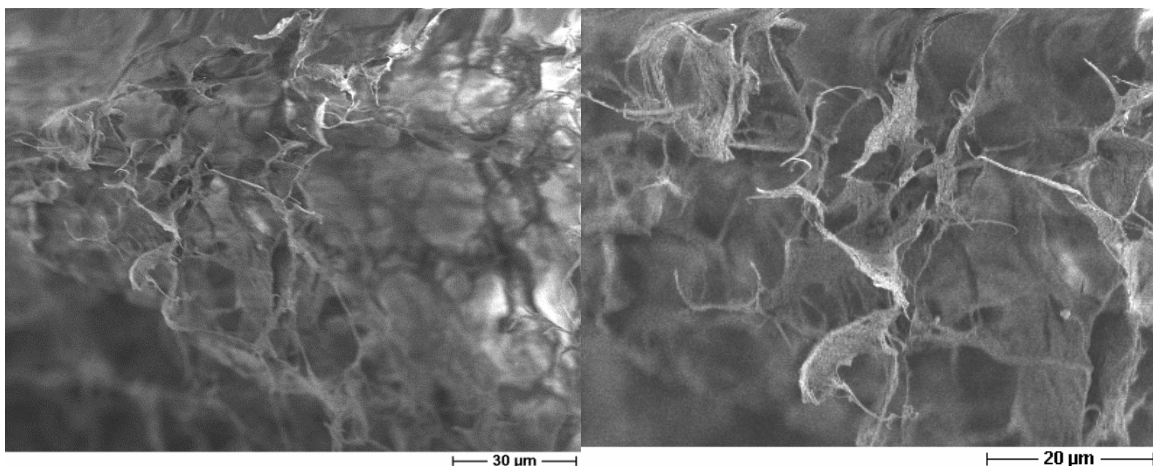


Abb. 3.2.20: REM-Aufnahme des Sols mit BOLA(0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) nach 24 h Lagerung bei 4 °C nach dem magnetischen Auslösen.

In einem vergrößerten Ausschnitt – **Abb. 3.2.21** – wird deutlich, dass sich dreidimensionale Netzwerke aus den einzelnen 300 – 400 nm großen BOLA Fäden ausbilden.

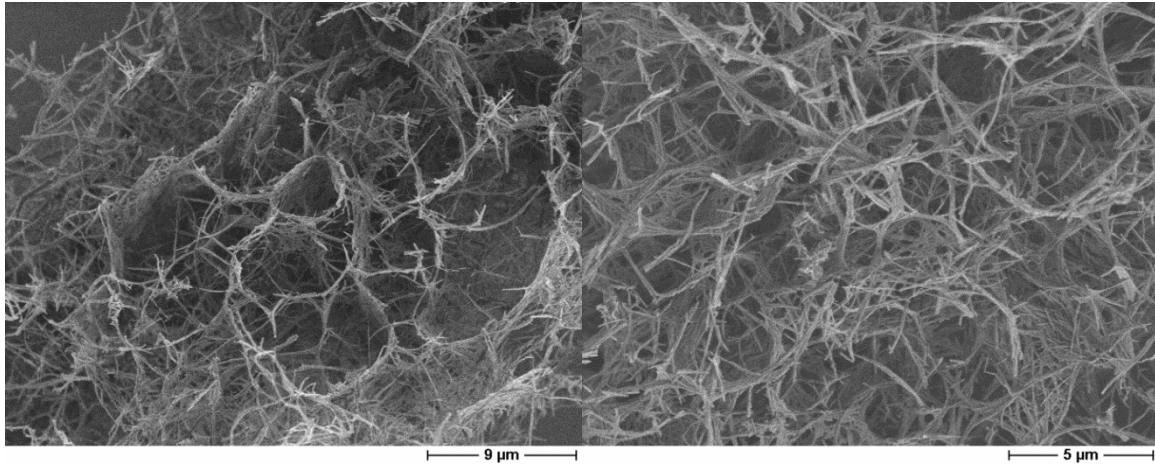


Abb. 3.2.21: REM-Aufnahme des Sols mit BOLA(0,2 Gew. %) / Magnetit (4,7 Gew.%) nach 24 h Lagerung bei 4 °C nach dem magnetischen Auslösen.

Es konnte gezeigt werden, dass auch mit BOLA die einmalige magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs erfolgreich durchgeführt werden konnte. Diese Triggerung ist deutlich sensitiver als im Fall des OHD, besitzt jedoch den Schwachpunkt, dass eine Wiederholung aufgrund einer fehlenden Umkehrung durch nicht ausreichende Gelierung nicht möglich ist. Dennoch waren die Ergebnisse positiv und besitzen genügend Potential für zukünftige Arbeiten, die sich mit einer verbesserten Dispersion des Magnetits durch Zugabe einer zweiten ionischen Komponente als Emulgator (wie zum Beispiel Disponil FES77) beschäftigen.

3.2.6 Einleitung - Magnetit-Pickeringemulsionen

Im Verlauf der Magnetitherstellung für **Kapitel 3.1** wurde als Zufallsbeobachtung entdeckt, dass in bestimmten Zusammensetzungen bei der Dispersion von Oleat-beschichtetem Magnetit in n-Heptan in VE-Wasser das Gelieren der Mischung eintritt. Innerhalb dieses Kapitels wird daher untersucht, wie die Strukturen dieser Gele aussehen und ob sie sich für Freisetzungssysteme eignen.

Für die Erklärung des Hydrogels gibt es verschiedene Ansätze in der Literatur. Ein wichtiger Umstand ist, dass das Magnetit mit Oleat hydrophobisiert wurde. Insbesondere Oleate sind bekannt dafür, dass sie unter der geeigneten Salzkonzentration als Agglomerat mit einem Makromolekül wie Proteinen,

Polysacchariden oder polyfunktionalen Amine (Ovalbumin^{[146],[147]}, reine Amine^[148], Polysaccharide^[149]) Hydrogele ausbilden. Ein anderer Aspekt ist, dass angesäuertes Magnetit aufgrund von ionischen Wechselwirkungen unter Gegenwart von Tetramethylammoniumhydroxid thixotrope gelartige Dispersionen^[150] ausbilden kann, die durch mechanisches Scheren reversibel zerstört werden^[151]. Bisher wurde für diese Systeme noch keine magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs beschrieben.

Ein weiteres Modell, welches die Stabilisation von Dispersionen beschreibt, ist die Pickering-Emulsion. Sie wurde 1907 erstmals von Pickering beschrieben^[152]. Aufgrund der Stabilisierung der Phasengrenze durch verschiedene Verbindungen können so stabile Öl-in-Wasser (Ö/W) oder Wasser-in-Öl (W/Ö) Emulsionen präpariert werden. Ob sich dabei eine Ö/W oder W/Ö Emulsion ausbildet, ist dabei abhängig vom Kontaktwinkel der eingesetzten Verbindung. Eher hydrophile Partikel (Kontaktwinkel von $\theta < 90^\circ$ zum Bsp.: BaSO₄, CaCO₃ und SiO₂) stabilisieren bevorzugt Ö/W Emulsionen, während hydrophobe Partikel ($\theta > 90^\circ$ zum Bsp.: PS, PTFE und hydrophobisierte SiO₂) W/Ö Emulsionen präferieren. Für Magnetit sind solche W/Ö Pickeringemulsionen mit bis zu 96 Vol. % interner Phase 2012 parallel zu den hier beschriebenen Arbeiten von Binks et al. vorgestellt worden^[153]. Auf die Ausbildung formstabiler Strukturen wurden diese Systeme jedoch nicht untersucht. Dennoch legen diese Daten nahe, dass es sich bei den gefundenen Hydrogelen um eine n-Heptan-in-Wasser-Pickeringemulsion handelt, die durch hydrophobisiertes Magnetit stabilisiert wird. Im Folgenden wurden nun die Zusammensetzung, die Struktur und die Möglichkeit zur Nutzung der Magnetit-Pickeringemulsionen als Freisetzungssystem untersucht.

3.2.6.1 Untersuchungen zu den Zusammensetzungsparametern der stabilen Pickeringemulsion

Experimentell wurde gefunden, dass durch die Dispersion von 3,5 ml VE-Wasser (83,1 Gew. % / 79,2 Vol. %), 0,9 ml Heptan (14,53 Gew. % / 20,4 Vol. %) mit 100 mg Magnetit (2,37 Gew. %, 0,4 Vol. %) per Vortex (40 Hz, 5 min) Form stabile Emulsionen entstehen. Um den Einfluss des Magnetits genauer zu untersuchen,

wurde dieses in verschiedenen Mengen von 20 mg (0,48 Gew. %) an verschiedenen Zusammensetzungen mit 3,5 ml VE-Wasser und 0,9 ml n-Heptan dispergiert. Wie auch in **Abb. 3.2.22** dargestellt, sind die Emulsionen bis 0,8 Gew. % nicht stabil und separieren sich innerhalb von einer halben Stunde. Ab 0,8 Gew. % (33 mg) bis 1,44 Gew. % (60 mg) Magnetit bildet sich eine Emulsion, die sich nicht mehr auftrennt, jedoch noch keine Formstabilität aufweist. Wurde das Magnetit auf über 1,44 Gew. % erhöht, so stabilisierte sich die Emulsion nach ca. 5 min und kann durch zu schnelles Umdrehen kollabieren.

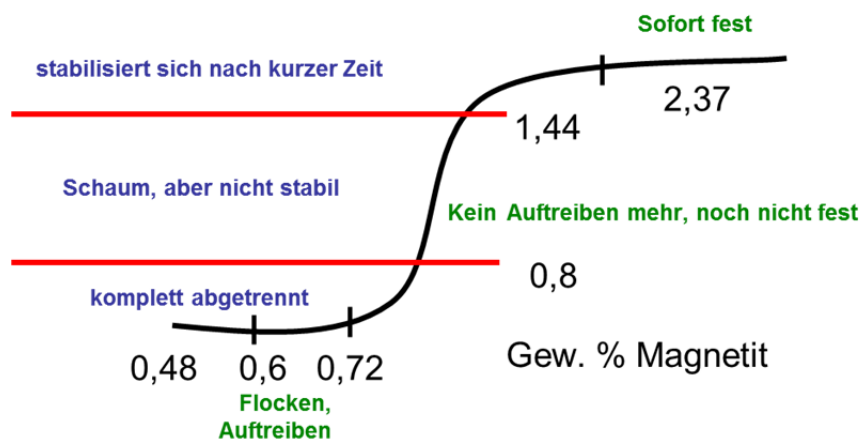


Abb. 3.2.22: Schematische Darstellung ab wieviel Magnetit die Pickeringemulsionen Stabilität gewinnen, die durch Dispersion von 20 mg (0,48 Gew. %) / 25 mg (0,6 Gew. %) / 30 mg (0,72 Gew. %) / 33 mg (0,8 Gew. %) / 60 mg (1,44 Gew. %) / und 100 mg (2,37 Gew. %) in 0,9 ml n-Heptan und 3,5 ml VE-Wasser erhalten wurden.

Beim Dispergieren von 100 mg Magnetit (2,37 Gew. %) stabilisiert sich die Emulsion sofort ausreichend, so dass sie sich selber trägt, wenn das Rollrandglas umgedreht wird, siehe **Abb. 3.2.23**.

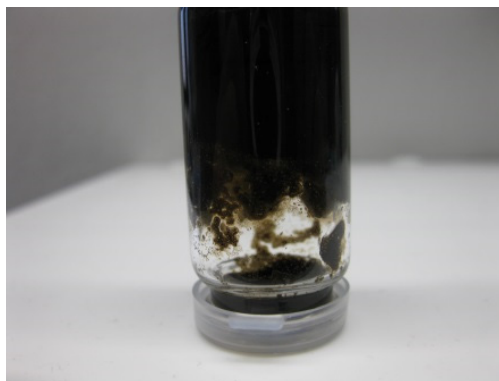


Abb. 3.2.23: Darstellung der Form stabilen Magnetit Pickering-Emulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit (100 mg, 0,4 Vol. %), 0,9 ml n-Heptan (20,4 Vol. %, 14,53 Gew. %) und 79,2 Vol. % (83,1 Gew. %, 3,5 ml) interner Phase (VE-Wasser).

Die Emulsion besteht aus 100 mg Magnetit (**2,37** Gew. %; 0,4 Vol. %), die innerhalb den 0,9 ml n-Heptans (20,4 Vol. %, 14,53 Gew. %) ein Volumen von 3,5 ml (79,2 Vol. %, 83,1 Gew. %) an VE-Wasser stabilisiert.

In der Literatur finden sich nur Beispiele, die mit geringeren Magnetit-Konzentrationen arbeiteten. Mittels eines FM200 Emulsifizierer (Fluko Equipment Shanghai, China) werden bei 14,000 U/min für 3 min Pickering-Emulsionen mit 0,6 Gew. % Oleat beschichtetem Magnetit in Dodekan mit VE-Wasser erzeugt, die HIPE mit maximal 50 % interner Phase darstellen. Diese Systeme wiesen keine Formstabilität auf^{[153],[154]} und auch strukturell wurde neben der Bestimmung der emulgierten Tropfengrößen keine weitere Charakterisierung durchgeführt.

Um die genaue Form der hier beschriebenen Strukturen zu untersuchen, wurden REM Aufnahmen der an der Luft getrockneten, wie auch lyophilisierten Magnetit-Pickering-Emulsionen angefertigt. Als erstes wurde die noch nicht strukturstabile Emulsion mit einem Magnetitgehalt von 1,2 Gew. % (50 mg) untersucht. Aufgrund zu geringer Stabilität während des Lyophilisierungsprozess konnte nur das an der Luft getrocknete Material per REM untersucht werden (**Abb. 3.2.24**). Die Strukturen zeigen rund ausgehöhlte Bruchstücke, die aus rauen Wänden bestehen.

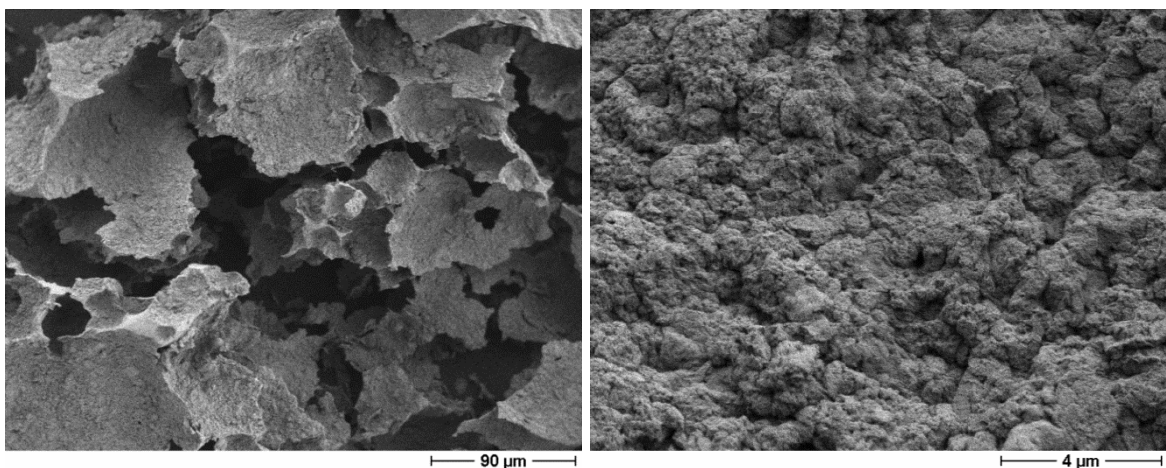


Abb. 3.2.24: Übersicht Struktur der an der Luft getrockneten nicht formstabilen Emulsion mit 1,2 Gew.% Magnetit (50 mg). Rechts Fokussierung auf die raue Wandstruktur.

Bei Betrachtung der Dicke der Wände in den dargestellten REM-Aufnahmen (**Abb. 3.2.25**) wird deutlich, dass diese zwischen 200 – 700 nm variieren. Es kann

ebenfalls erahnt werden, dass die Strukturen aus kleineren Agglomeraten aufgebaut sind mit einer Größenordnung um ca. 30 nm.

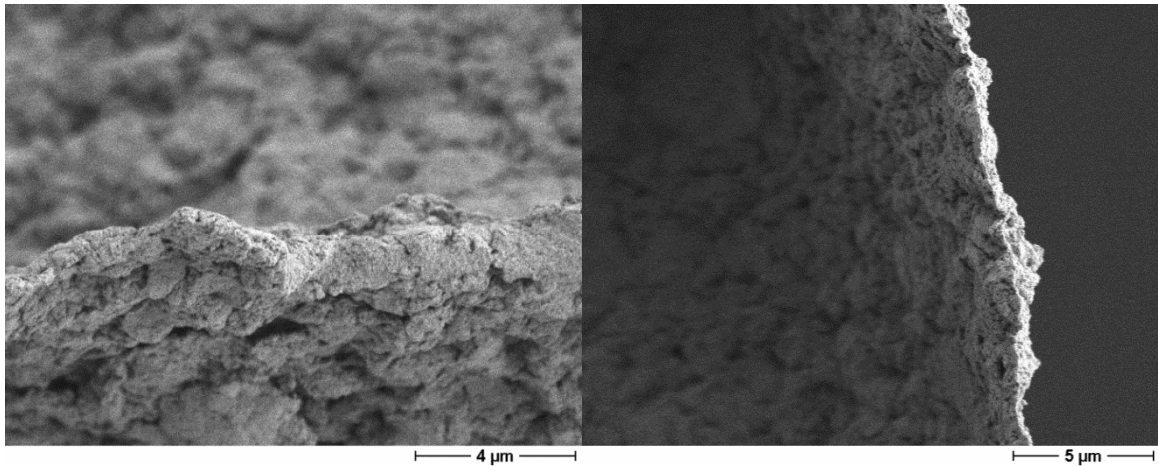


Abb. 3.2.25: Wandstruktur und –Dicke der luftgetrockneten Strukturen der nicht formstabilen Emulsion mit 1,2 Gew. % Magnetit 50 (mg).

Wurde die Magnetitkonzentration auf 2,37 Gew. % erhöht, blieben beim Trocknen an der Luft Strukturen erhalten, die in ihrer Form auf die erstarrte Emulsion schließen lassen. Bei Untersuchung der Strukturen (**Abb. 3.2.26**) fällt auf, dass größtenteils 7-90 µm große Hohlräume, die aber auch größer als 100 µm sind, vorliegen und durch Kanäle miteinander verbunden scheinen.

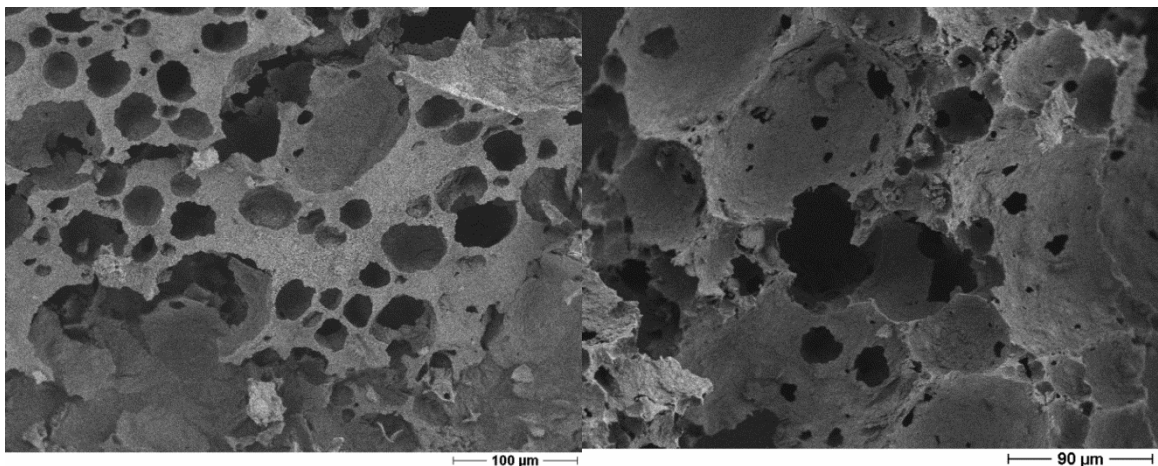


Abb. 3.2.26: Luft getrocknete Strukturen der Hohlräume einer Pickeringemulsion mit 2,37 Gew.% Magnetit.

Bei genauerer Betrachtung der Wände der Tropfen in **Abb. 3.2.27** wird deutlich, dass die Wände nicht so grob beschaffen sind wie bei der nicht stabilen Emulsion. Außerdem scheinen die Wände recht gleichmäßig aufgebaut zu sein mit einer Dicke von ca. 1-4 µm.

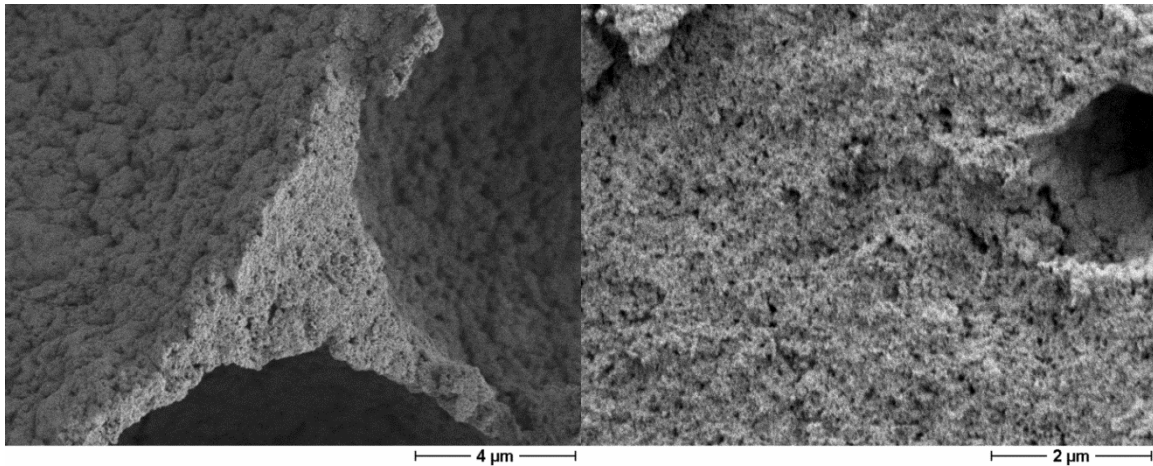


Abb. 3.2.27: Luft getrocknete Strukturen der Hohlräume einer Pickeringemulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit. Links die Wandstärke am Berührungspunkt dreier Hohlräume; rechts die Wandstrukturen.

Da beim Trocknen der Emulsion an der Luft durch das Verdampfen des Lösungsmittels ein Schrumpfen der Struktur eintreten kann, wurde als nächstes untersucht, welche Strukturen durch Lyophilisation erhalten werden. In **Abb. 3.2.28** wird ersichtlich, dass neben Fragmenten der Emulsionswände auch noch Kugeln von einem Durchmesser von ca. 57 µm stabil vorliegen. Diese sind durch Brücken mit einer Dicke von 1 µm miteinander verbunden. Die Zwischenwände des Magnetits liegen glatter vor als bei den an Luft getrockneten Strukturen. Zusätzlich wurde an Bruchstellen das Innere der Wandstrukturen untersucht, siehe **Abb. 3.2.28** rechts. Die Wandstruktur scheint aus sphärischen Bestandteilen aufgebaut zu sein, die sich in regelmäßigen Strukturen durch die gesamte Wand ziehen und ca. einen Durchmesser von 10 nm aufweisen. Es wird vermutet, dass es sich hierbei um die einzelnen Magnetitpartikel handelt, die zwar per TEM als noch kleiner charakterisiert wurden, jedoch mit ihrer Größenordnung an der Auflösungsgrenze des REM liegen.

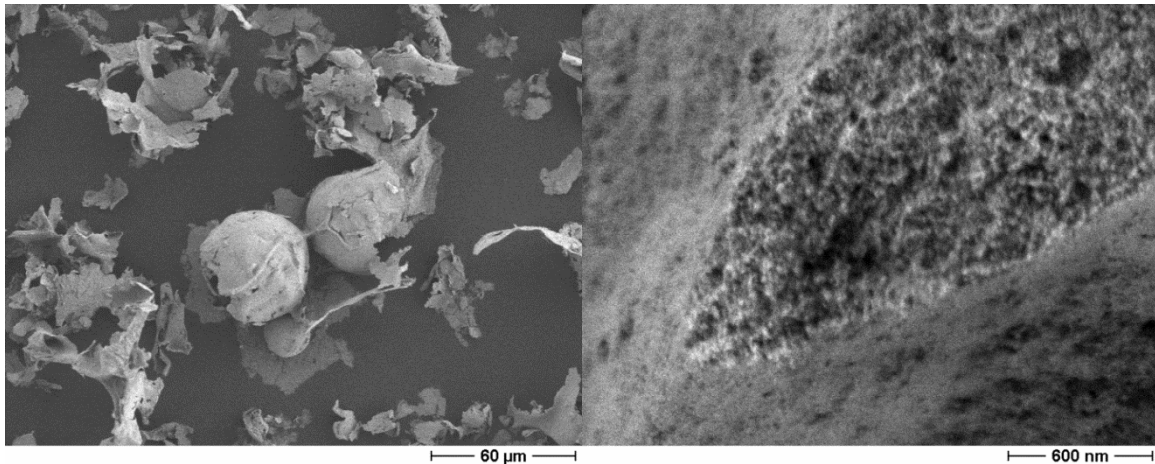


Abb. 3.2.28: Lyophilisierte Strukturen der Pickeringemulsion mit 2,37 Gew.% Magnetit. Rechts Bruchkante die Füllung der Wand mit ca. 10 nm sphärischem Material offenbart.

Die vorher beobachteten Strukturen von größerer Dimension würden größeren Hohlkugeln entsprechen und konnten nicht wieder gefunden werden. Da ansonsten nur gewölbte Bruchstücke, **siehe Abb.3.2.29**, mit Dicken von 15 nm bis zu 266 nm gefunden wurden, wird vermutet, dass die Wände, die die größeren Hohlräume umhüllen, nicht stabil genug für diese Art der Trocknung sind.

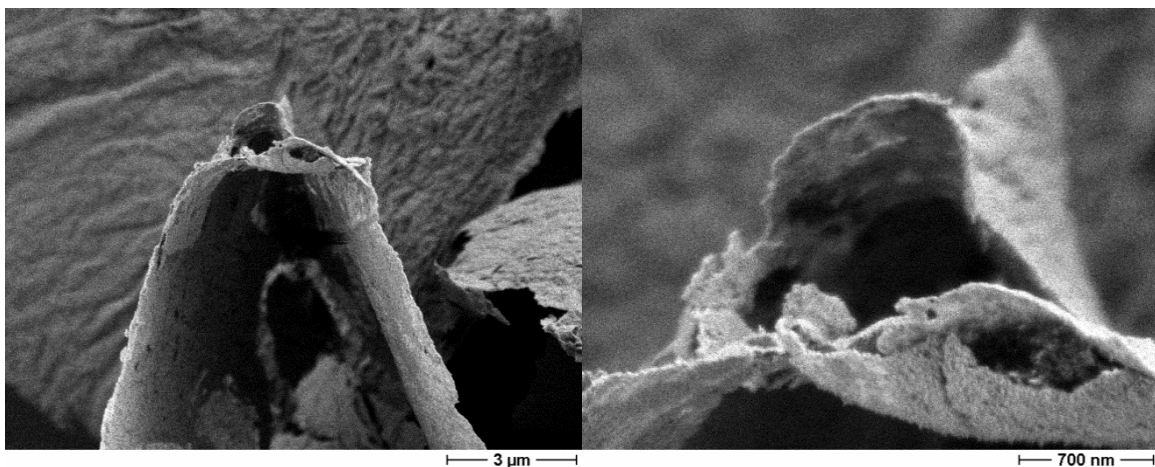


Abb. 3.2.29: Lyophilisierte Strukturen von Bruchstücken der Pickeringemulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit.

Ähnlich Strukturen, wie die in **Abb. 3.2.28** Wand füllenden Magnetit-Agglomerate, sind in der Literatur für das Ausbilden von Clustern oder das Gelieren von Polymerlatices (40-800 nm) bekannt. Sie treten durch das Destabilisieren der Dispersion durch Zugabe von Elektrolyten oder durch die Überwindung der repulsiven Kräfte durch einen Energieeintrag mittels Scherung auf ^{[155],[156],[157]}. Die Struktur der Gele wird durch das Agglomerieren von Fraktalen erklärt. Experimentell wurde die Dimension dieser Fraktale per Lichtstreuung bestimmt.

Während bei den Polymerlatices durch die Zugabe von Elektrolyten oder Emulgatoren die Gelierung eintritt, wird vermutet, dass der teilweise Entzug des Oleats im Fall der Magnetit-Pickeringemulsion ein Agglomerieren verursacht. Es wird weiter angenommen, dass die Oleatanlagerung an der riesigen Grenzfläche der n-Heptan-Phase erst die Dispersion des VE-Wassers ermöglicht. Da das Oleat die Magnetitpartikel vor der Koagulation untereinander schützt, würden als Folge des teilweisen Oleat-Entzugs die Magnetitpartikel innerhalb der n-Heptan Phase zumindest teilweise zu Fraktalen agglomerieren und die beobachteten fraktalen Wandstrukturen ähnlich denen von Morbidelli et al. ausbilden.

Da die Oleatkonzentration für die Stabilisierung der Magnetit-Pickeringemulsion in diesen Überlegungen entscheidend ist, wurde angenommen, dass durch eine Zugabe von zusätzlichem Oleat die Magnetit-Fraktale aufgelöst werden müssten und so die Beweglichkeit des Magnetits wieder voll erlangt werden sollte. Deswegen wurde zu einer stabilen Pickeringemulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit zusätzlich 0,1 Gew. % Ölsäure zugegeben. Als Folge verlor die Emulsion ihre Stabilität. Bei der Trocknung an der Luft waren die mit 0,1 Gew. % Ölsäure versetzten Strukturen nicht mehr formstabil und zerflossen. Eine Phasenseparation trat jedoch nicht ein. Es scheint als kann durch die erhöhte Oleat-Konzentration die Beweglichkeit des Magnetits wirklich erhöht werden und das Oleat vermittelt ein Gleiten zwischen verschiedenen Magnetit-Fraktalen. In **Abb. 3.2.30** liegen glattere Wände mit Dicke von ca. 300 nm zwischen den Hohlräumen ähnlicher Größe vor.

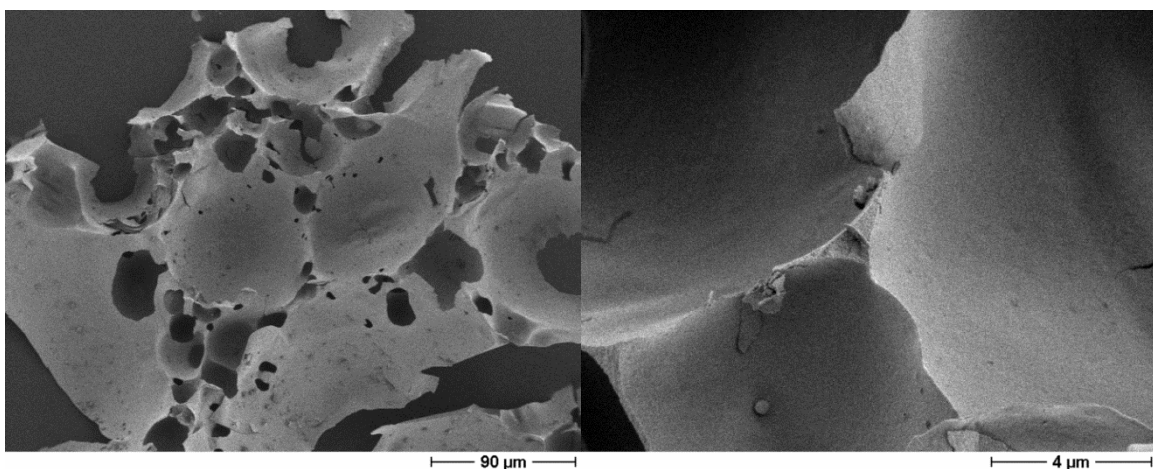


Abb. 3.2.30: Luft getrocknete Strukturen der Hohlräume innerhalb der „zerfließenden Emulsion“ mit 2,37 Gew. % Magnetit und 0,1 Gew. % zusätzlichem Oleat.

Die Wände in **Abb. 3.2.31** sind in Vergrößerung betrachtet deutlich glatter als die Oberfläche die der stabilen Magnetit-Pickeringemulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit – egal ob Luft- oder Gefriergetrocknet -. Auch hier wird vermutet, dass dies der Einfluss des Oleats ist, das ein Gleiten der ansonsten starren Fraktale ermöglicht und so für die Ausbildung glatterer Strukturen sorgt. Die Fraktale sind noch vorhanden, siehe **Abb. 3.2.31 rechts**. Es konnte nicht mehr auf die einzelnen Partikel fokussiert werden und daher kann die Dimension der Partikel nur auf ca. 10 nm abgeschätzt werden.

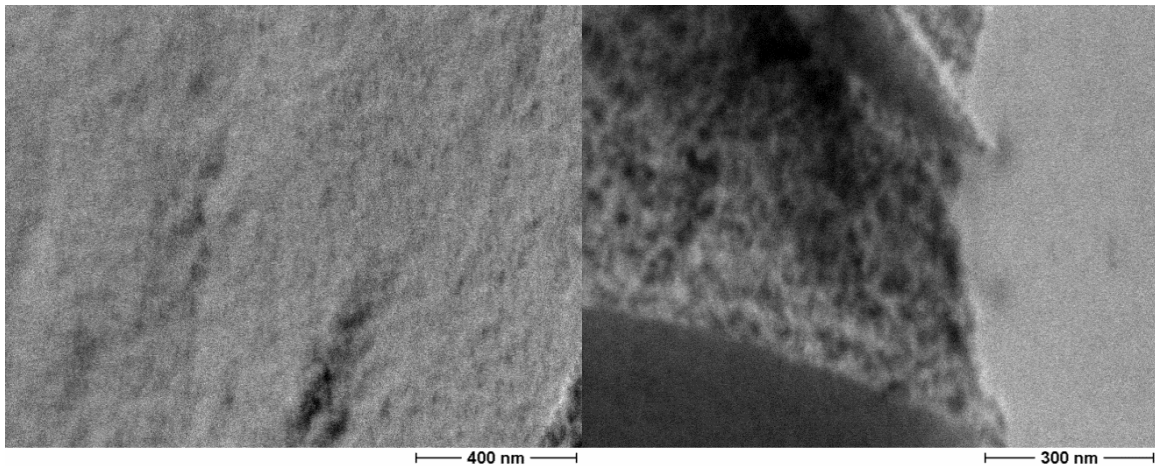


Abb. 3.2.31: Luft getrocknete Wandstrukturen einer Pickeringemulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit und 0,1 Gew. % Ölsäure: links die glatte Wand mit der angedeuteten Strukturierung; rechts der Berührungspunkt dreier Hohlräume mit dem offengelegten Inneren der Magnetitstrukturen.

Um zu untersuchen, wie weit sich das Auflösen der Magnetit-Fraktale umsetzen ließ, wurde der Oleat-Anteil erhöht. Ab einer Konzentration von 1 Gew. % Ölsäure, konnte die Destabilisierung der Emulsion beobachtet werden. Innerhalb von 24 h trat das Auftreiben der vollständigen hydrophoben Phase ein. Da auch in REM-Aufnahmen von luftgetrockneten Proben dieser Strukturen keine Magnetit-Agglomerate mehr mit Fraktalen entdeckt werden konnten, wurde angenommen, dass dieser Anteil an Ölsäure ausreichte, die Fraktale komplett aufzulösen und die Pickeringemulsion vollständig zu destabilisieren.

Um die Größen der einzelnen Magnetit umhüllten Kugeln vor dem Abtrennen der hydrophoben Phase als Momentaufnahme bestimmen zu können, wurde die Probe direkt nach der Oleatzugabe in flüssigem Stickstoff eingefroren und am Hochvakuum 24 h getrocknet. Die so erhaltenen REM Aufnahmen sind in **Abb.**

3.2.32 dargestellt. Neben einem geringen Anteil an Fragmenten sind Hohlkugeln von 15 – 47 μm vorhanden.

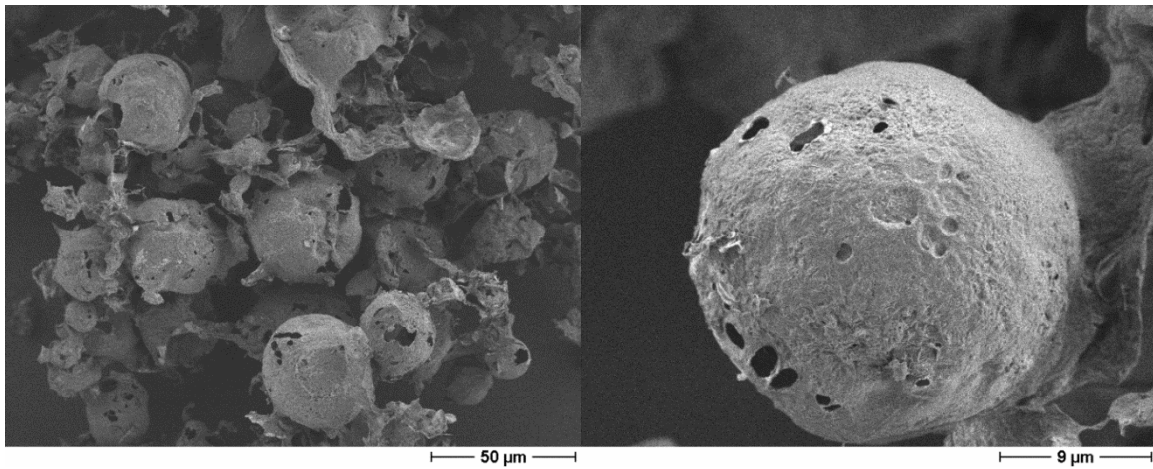


Abb. 3.2.32: Lyophilisierte Strukturen der Pickeringemulsion mit 2,37 Gew.% Magnetit, die mit 1 Gew. % zusätzlichem Oleat versetzt wurden.

Da anscheinend das hydrophobisierte Magnetit in Fraktalen die Wandstruktur aufbaut und das dafür entzogene Oleat die Oberfläche der Phasengrenze in *n*-Heptan stabilisiert, wurde die Magnetitmenge auf 4,64 Gew. % verdoppelt, um zu beobachten, welcher Effekt dabei eintritt. Wie in **Abb. 3.2.33** erkenntlich liegen auch hier Hohlkugeln ähnlicher Dimensionen vor, die durch Magnetitbrücken verbunden sind. Auch die gefundenen Wandstärken mit ca. 500 nm liegen durchaus in dem Bereich, der für die Magnetit-Emulsionen mit 2,37 Gew. % beobachtet wurden.

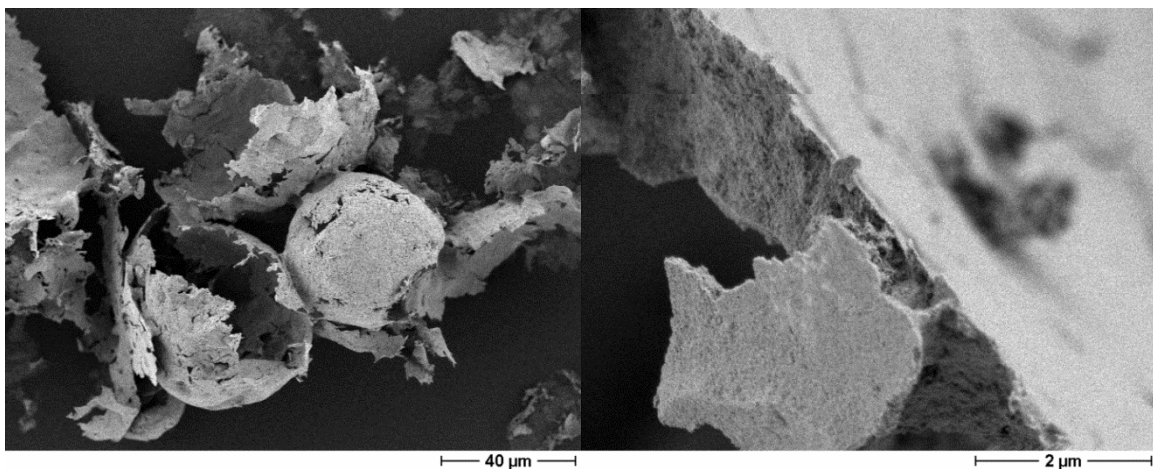


Abb. 3.2.33: Lyophilisierte Strukturen der Pickeringemulsion mit 4,64 Gew. % Magnetit, rechts Vergrößerung einer Bruchkante.

Einzig die Struktur der Phasengrenze schien ähnlich wie im Fall der erhöhten Ölsäureanteile glatter gestaltet zu sein. Dies lässt vermuten, dass der erhöhte Anteil von Magnetit dementsprechend auch mehr Oleat bei der Ausbildung von Magnetit-Fraktalen, **siehe Abb. 3.2.34**, für glattere Grenzflächen bereitstellen kann.

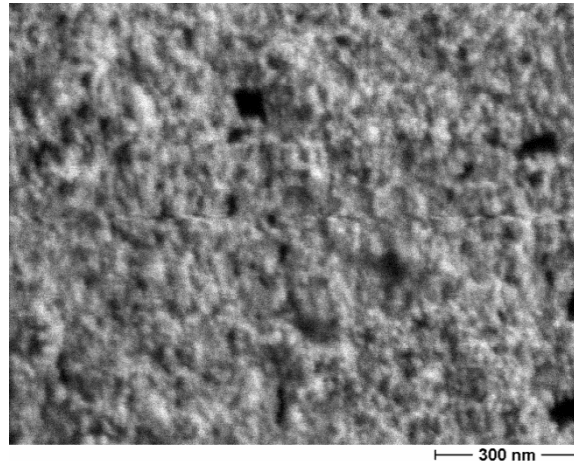


Abb. 3.2.34: Sphärische Partikel innerhalb der Wandstruktur der lyophilisierten Strukturen der Pickeringemulsion mit 4,64 Gew. % Magnetit.

Obwohl die Ausbildung von Pickeringemulsionen mit Magnetit bisher schon untersucht wurden, handelte es sich in den vorangegangenen und parallelen Arbeiten bedingt durch den Fokus auf sehr geringe Konzentrationen von Magnetit hauptsächlich um Untersuchungen der Phasenverhältnisse und Volumenverteilungen innerhalb der Emulsionen. Hiermit konnte zum ersten Mal strukturell eine Erklärung geliefert werden, dass Magnetit-Pickeringemulsionen mit hoher Konzentration von Magnetit durch Ausbildung von Fraktalstrukturen sich stabilisieren. Die erhaltenen Fraktalstrukturen ähneln den aus der Literatur bekannten, gelierten Polymerlatices^[155-157].

3.2.6.2 Magnetisches Auslösen der Magnetit-Pickering-Emulsion

Verglichen mit den beiden Hydrogelen OHD und BOLA weicht die magnetische Triggerung der stabilen Magnetit-Pickeringemulsion ab, da im Gegensatz zu den Hydrogelen das Magnetit hierbei gleichzeitig die Struktur gebende Komponente und die magnetisch auslösende Komponente darstellt. In **Abb. 3.2.35** ist dargestellt wie eine formstabile Magnetit-Pickeringemulsion durch manuelles Anlegen eines Magnetfelds destabilisiert wird. Durch den Magneten wird die

Magnetit-Pickering-Emulsion entlang der Feldlinien angezogen und ausgerichtet. Gleichzeitig büßt die Magnetit-Pickeringemulsion dadurch ihre Stabilität fast sofort mit Anlegen des Feldes ein und kollabiert (**Abb. 3.2.35, Mitte**). Ganz rechts in **Abb. 3.2.35** wird deutlich, wie die Magnetit-Pickeringemulsion sich nach dem Auslösen ansammelt.

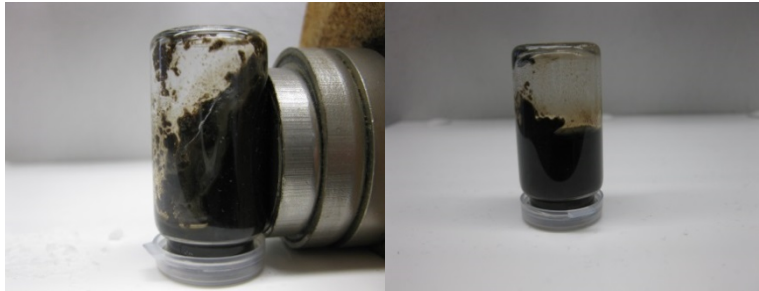


Abb. 3.2.35: Auslösen der Magnetit-Emulsion mit 2,37 Gew. % Magnetit per Magnet.

Nach 15 min lässt sich die Pickeringemulsion bereits wieder Auslösen, da das Magnetit nicht abgetrennt wird, sondern ausschließlich durch die Veränderung der Form der Emulsion innerhalb des Rollrandglases die Formstabilität verloren geht.

Genauere Untersuchungen der dynamischen Viskosität per Rotationsviskosimeter zeigen für ausgelöste wie auch frisch präparierte Magnetit-Pickeringemulsionen eine dynamische Startviskosität von ca. 135 mPas, die jedoch innerhalb von 17 min durch die Scherung auf einen Wert von 22 mPas reduziert wird. Diese Stabilität reicht leider nicht an die von Ponton et. al. beschriebenen geladenen Magnetitgele mit bis zu 7000 mPas (per Plattenrheometer)^[150] heran. Jedoch liegen die Werte weit über den dynamischen Viskositäten, die reines Wasser (1 mPas), n-Heptan (0,4 mPas) oder zum Beispiel Honig (10^4 mPas) besitzen. Ein Vergleich mit Honig zeigt, dass dieser sofort mit Umdrehen des Rollrandglases herunterläuft, wohingegen die Magnetit-Pickeringemulsion bei 10-fach kleinerer dynamischer Viskosität sich selber stabilisiert. Dies spricht dafür, dass die gemessenen Werte nicht real sind und die Emulsion durch die Scherung zerstört wird.

In einem Versuch, das magnetische Auslösen der Magnetit-Pickeringemulsion für eine Freisetzung der Modellsubstanz Fluorescein-Natriumsalz auszunutzen, wurde zunächst das n-Heptan durch eine biologisch für den menschlichen Organismus verträgliche Substanz substituiert. Als Surrogat wurde Paraffinöl eingesetzt. Oktadekan stellt eine nicht toxische, hydrophobe Alternative zu n-Heptan dar^[158].

Idee war es nun das Fluorescein-Natriumsalz aus der im Magnetit/Paraffinöl eingeschlossenen wässrigen Phase durch magnetisches Auslösen freizusetzen. Obwohl die Magnetit-Pickeringemulsionen auch mit Paraffinöl formstabil sind und sich magnetisch auslösen lassen, erwiesen sie sich leider nicht als geeignet, um das Fluorescein-Natriumsalz gezielt frei zu setzen. Auch ohne magnetisches Auslösen diffundierte das Fluorescein aus der Emulsion.

Aufgrund der schnellen Triggerung mittels eines Magnetfeldes ist die Anwendung von Magnetit-Pickeringemulsionen mit hoher Magnetit-Konzentration nach wie vor interessant für getriggerte Freisetzung. Anscheinend war jedoch die Hydrophilität des Fluorescein-Natriumsalzes zu gering um ein vorzeitiges „Leaching“ zu vermeiden. Für eine erfolgreiche Umsetzung der Freisetzung aus der internen Phase der Magnetit-Pickeringemulsion müssen zukünftig noch hydrophilere Modellschubstanzen verwendet werden.

3.2.6.3 Einleitung - PHIFE Magnetit-Polymerschäum aus Magnetit gestützten Pickeringemulsionen

Die Ausbildung von Pickeringemulsionen mittels hoher Konzentrationen von Magnetit bietet noch eine weitere Möglichkeit für das Erstellen einer interessanten Struktur. Bei den Pickeringemulsionen handelt es sich um sogenannte Emulsionen mit hoher interner Phase (engl. high internal phase emulsion, HIPE). Durch die Polymerisation der externen kontinuierlichen Emulsionsphase^{[159],[160]} von HIPE können makroporöse Polymerschäume, die sogenannten PolyHIPE (PHIFE)^[161], erhalten werden. Ihren Namen haben sie durch die erste Patentanmeldung 1982 durch Unilever^[162] erhalten. Seit dem wurde die Synthese von PHIFE in den letzten Jahren intensiv auf die Variation der Hohlraumstrukturen und die Möglichkeit zum Aufbau von Kompositsystemen hin untersucht.

Ein besonderes Merkmal der PHIFE ist die Notwendigkeit, vor jedweder Polymerisation HIPE entweder aus einem hydrophoben Monomer (W/Ö) in Wasser oder umgekehrt (Ö/W) auszubilden^[163]. Deshalb wird bevorzugt auf die radikalische Polymerisation zugegriffen, da diese erst durch die Zugabe des Initiators gestartet wird und im Gegensatz zur Polykondensation zum Beispiel die Anwesenheit von Wasser kein Problem darstellt.

Interessant sind die PHIPE besonders durch ihre Eigenschaften wie geringe Dichte ($> 2 \text{ g/cm}^3$) und große interne Oberfläche ($5 \text{ m}^2/\text{g}$) aufgrund der hohen Porosität^[164]. Durch Mischung des Monomers mit hydrophoben Lösungsmitteln kann die Oberfläche auf über $350 \text{ m}^2/\text{g}$ gebracht werden. PHIPE zeigen starke Absorptionsfähigkeiten aufgrund der Kapillarkräfte in den Hohlräumen^[162]. Abhängig vom Lösungsmittel steigt die Aufnahme durch Quellung der hydrophoben Polymerphase und wegen der kontinuierlichen Strukturen können Lösungsmittel sogar durch die Polymerphase gepumpt werden. Mechanisch heben sich PHIPE aus Polystyrol von anders präparierten Polystyrolschäumen hauptsächlich durch die größere Druckstabilität ab^[159].

Nach Synthese der PHIPE konnte durch Einlagerung von Gold^[165]- oder Palladium^[166]- Nanopartikeln in einem zweiten Schritt mit Nanopartikeln ausgestattete Kompositmaterialien hergestellt werden. Ein anderer Ansatz ist die Erzeugung von HIPE durch hydrophob modifizierte Nanopartikel. Auf diese Art und Weise konnten in den letzten Jahren verschiedene PHIPE Systeme durch die Inkorporation von verschiedenen Nanopartikeln wie zum Beispiel SiO_2 , TiO_2 ^[167], Carbonnanotubes^[168], Mikrogele^[169] und hydrophobisierter mikrofibrillärer Cellulose^[170] aufgebaut werden. 2011 konnte auf diese Art auch durch den Einsatz von magnetischen Eisenoxidnanopartikeln PHIPE aus Polystyrol vernetzt durch Divinylbenzol dargestellt werden^[171].

Im Unterschied zu den oben vorgestellten formstabilen Magnetit-Pickeringemulsionen, die auch während der Trocknung an der Luft die Hohlraumstrukturen stabilisieren können, wurden in der genannten Arbeit eine geringere Konzentration an Magnetit (maximal bis zu 0,7 Gew. %, ca. 30 mg) eingesetzt. Als Resultat befinden sich die Magnetitpartikel hauptsächlich an der Oberfläche der stabilisierten Wassertropfen in der Ölmatrix. Bisher war die Darstellung von hochgefüllten PHIPE nicht bekannt.

3.2.6.4 Darstellung von PHIPE mit hochkonzentriertem Magnetitanteil

In der Literatur werden die hydrophoben Phasen der sogenannten Emulsionen mit großer interner Phase aus VE-Wasser (high internal phase emulsions, engl. HIPE) häufig durch Styrolmonomer mit Divinylbenzol als Vernetzer aufgebaut^{[172],[163]}. Aus

diesem Grund wurde versucht das n-Heptan direkt durch ein Mischung aus Styrol (S) mit 10 Vol. % Divinylbenzol (DVB) auszutauschen. Dafür wurde die Magnetitdispersion in n-Heptan direkt in 0,5 ml Styrol gegeben und im Vakuum das n-Heptan entfernt, damit das Magnetit nicht austrocknen kann. Dies ist notwendig, da das einmal getrocknete Magnetit nicht mehr dispergiert werden kann. Nach dem Entfernen des n-Heptans im Vakuum wurde das eventuell entfernte Styrol per Einwaage auf 0,8 ml aufgefüllt und mit 0,1 ml DVB versetzt. Um zu überprüfen, ob eine ähnliche Pickering-Emulsion mit S/DVB als hydrophobe Komponente erzielt werden kann, wurde nach der Zugabe von 3,5 ml VE-Wasser die Mischung per Vortex dispergiert.

Leider zeigt sich, dass der Austausch des n-Heptans mit S/DVB nicht zu einer formstabilen Emulsion führt und sich die Phasen nach einer 1 h fast vollständig separiert haben. Es wird angenommen, dass die Interaktion der Alkylketten der Ölsäure mit dem S/DVB nicht ausreicht und dadurch die Alkylketten des Oleats nicht miteinander Wechsel wirken können. Ohne die Wechselwirkungen bilden sich keine stabilen Brücken zwischen den VE-Wassertropfen aus und die Emulsion verliert ihre Stabilität. Grund für die geringe Wechselwirkung ist dabei wahrscheinlich, dass die starren Aromaten des S/DVB nicht ausreichend mit den beweglicheren Alkylketten des Oleats interagieren.

Um eine ähnlich gute Wechselwirkung des Oleats mit einem Monomer/Vernetzer-Gemisch wie mit dem n-Heptan zu erreichen, wurde dies statt mit dem Standardsystem S/DVB nun mit einem Gemisch aus n-Butylacrylat (BA) und Triethyleneglykoldimethacrylat (TEGDMA) versucht. Generell ist die Darstellung von PHIFE mit BA in Kombination mit Diethylenglycoldimethacrylat bereits patentiert zur Darstellung von Materialien für die Tintenaufnahme^[173], jedoch nicht für die Darstellung von PHIFE aus Pickering-Emulsionen.

BA soll dabei durch seine Butylkette für eine verbesserte Solvatisierung des Oleats sorgen, während das TEGDMA die Vernetzung übernimmt. Für die Überführung aus dem n-Heptan wurde in diesem Fall das TEGDMA vorgelegt, da dieses mit 170 °C bei 6,6 mbar den höheren Siedepunkt aufweist und im Gegensatz zu dem BA (145 °C, 1 bar) nicht im Vakuum entfernt wird. Nachdem das Entfernen des n-Heptans per Vakuum mittels der Waage vollständig erreicht war, wurde das BA hinzugegeben. Dann wurde das BA/TEGDMA Gemisch mit dem Magnetit unter

Zugabe von 3,5 ml VE-Wasser dispergiert. Die Emulsion ist ausreichen formstabil über 24 h. Aufgrund der größeren Dichte des BA und TEGDMA beträgt der Magnetitanteil nur 2,26 Gew. %.

Um die Polymerisation der hydrophoben Phase aus dem Inneren und an der Phasengrenze gleichzeitig zu starten, wurde zur BA/TEGDMA/Magnetit-Mischung Ammoniumperoxodisulfat (APS) in wässriger Lösung und das hydrophoben 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) vor dem Dispergieren hinzugegeben. Der Vorteil liegt in einer möglichst formgetreuen Aushärtung der Strukturen. Da das AIBN erst unter erhöhter Temperatur zerfällt, wurde die Emulsion auf 65 °C erhitzt. Nach 24 h wurde das Produkt getrocknet und die erhaltenen Strukturen im REM analysiert. In **Abb. 3.2.36** sind die Strukturen abgebildet, die bei der Polymerisation mit 2,26 Gew. % Magnetit entstehen.

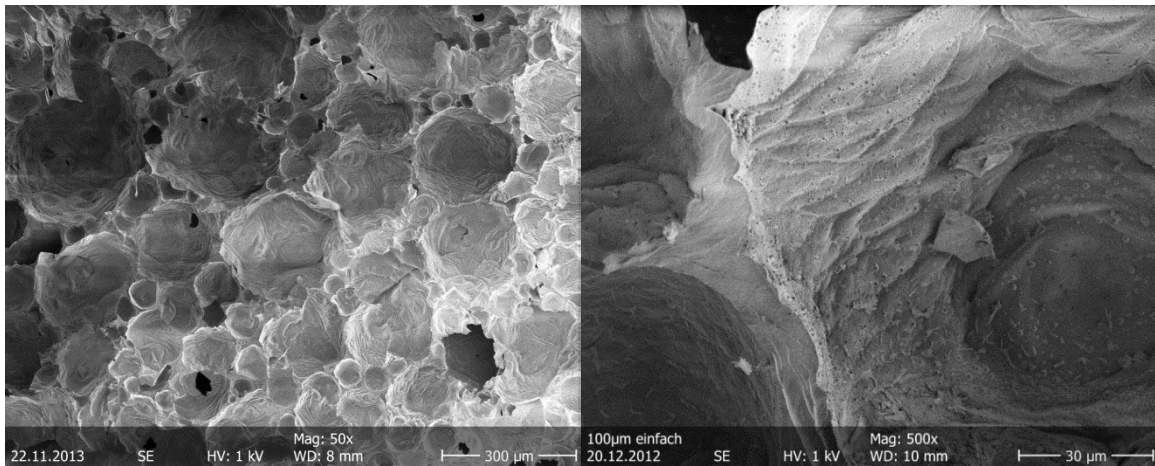


Abb. 3.2.36: Strukturen der Hohlräume einer PBA/PTEGDMA-Pickeringemulsion (9:1 Vol.%) mit 2,26 Gew. % Magnetit nach Polymerisation bei 60 °C.

Um die Größenverteilung der Hohlräume bei dem BA/TEGDMA-PHIPE mit 2,37 Gew. % Magnetit zu untersuchen wurden die Hohlräume verschiedener REM-Aufnahmen ausgezählt (300 Hohlräume). Bei Betrachtung der Größenverteilung fällt auf, dass die Durchmesser der Hohlräume sich von 42 µm bis zu 300 µm gleichmäßig verteilt erstrecken. Die Hohlraumwände erweisen sich als stark gewellt und besitzen, siehe **Abb. 3.2.37**, eine Wandstärke die mit 200 nm bis zu 6 µm stark variieren kann. Eine mögliche Erklärung für die die starke Wellung in der Wandstruktur wäre die Schrumpfung der hydrophoben Phase während der Polymerisation.

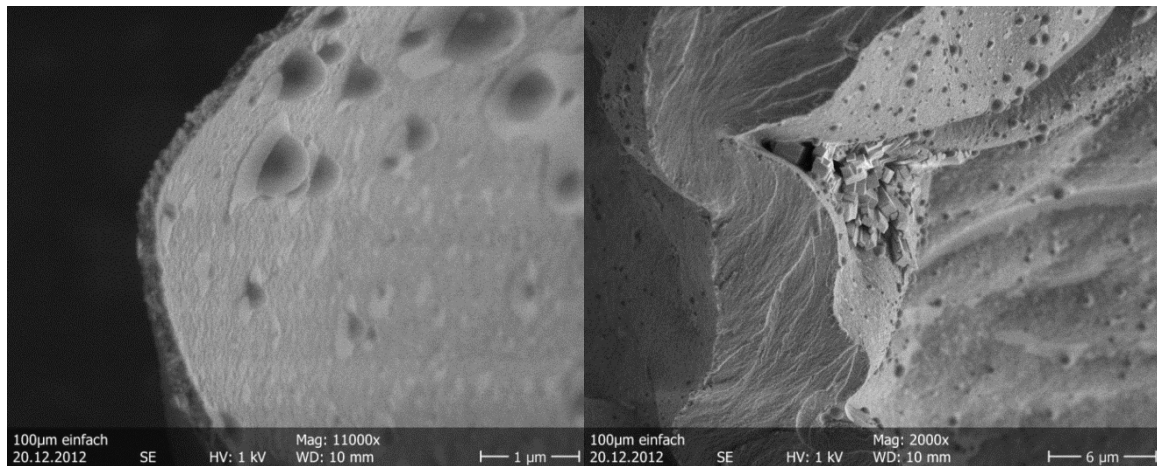


Abb. 3.2.37: Wandstrukturen der Hohlräume des PBA/PTEGDMA-Pickeringemulsion (9:1 Vol.%) mit 2,26 Gew. % Magnetit nach Polymerisation bei 60 °C.

Um strukturell zu untersuchen, wo das Magnetit in den Wandstrukturen verteilt vorliegt und ob diese Verteilung gleichmäßig ist, wurden REM-Aufnahmen mit zusätzlicher energiedispersiven Röntgenanalyse (EDX), siehe **Abb. 3.2.38**, angefertigt. Der Line Scan auf das Element Eisen sollte über die Verteilung des Magnetits Klarheit bringen. Der in **Abb. 3.2.38** dargestellte Line Scan auf Eisen zeigt, dass das Magnetit am Rand der Hohlräume deutlich erhöht vorliegt. Diese Ränder stehen aus der Probe hervor und werden deswegen aufgrund der besseren Durchdringung der Anregungsbirne des Elektronenstrahls überproportional auf Eisen hin untersucht. Aufgrund der Instabilität der Hohlraumwände konnte nur ein extrem großer untypischer Durchmesser mit ca. 350 µm untersucht werden. Das gefundene Ergebnis ist für den Rest der Struktur nur repräsentativ, falls das Eisen (und damit das Magnetit) gleichmäßig verteilt vorliegt.

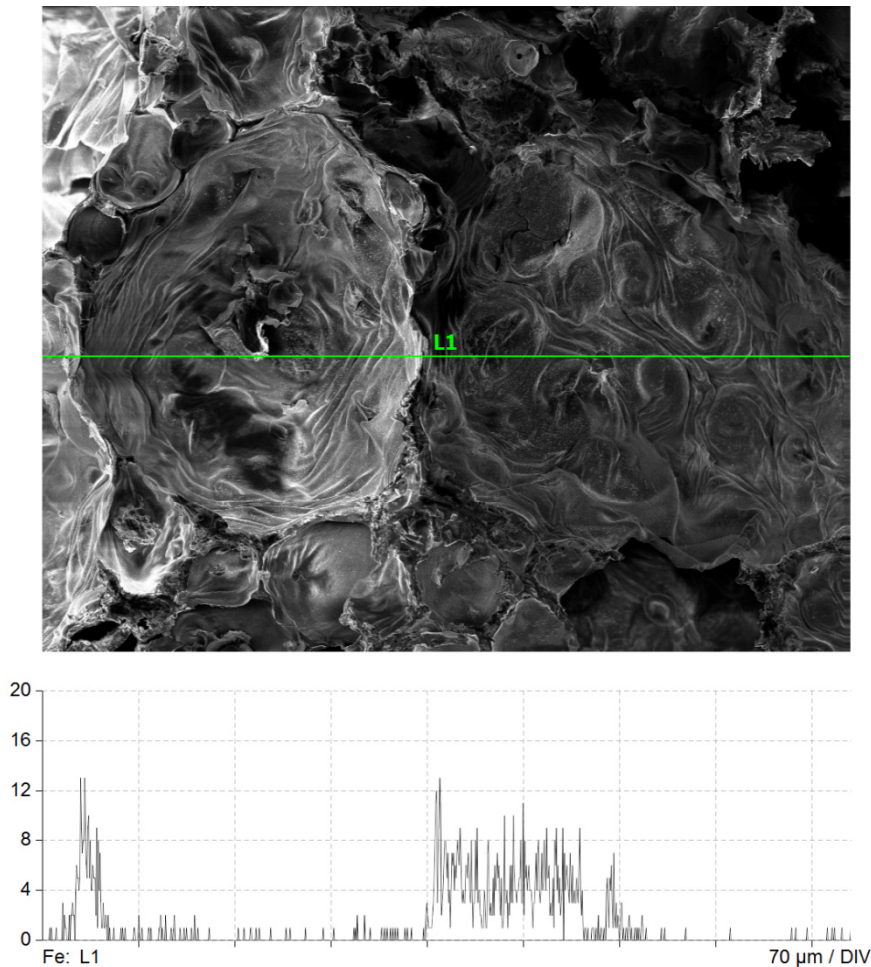


Abb. 3.2.38: REM-Aufnahme des BA/TEGDMA-PHIPE mit 2,26 Gew. % Magnetit mit EDX-Line Scan, der die Verteilung des Element Eisens anzeigt (589 µm Bildausschnitt).

Dafür spricht auch, dass an beiden Seiten eines ca. 350 µm dicken Hohlraums an den Rändern jeweils die gleiche Intensität an gemessener Röntgenstrahlung vorliegt. Es wurde daher davon ausgegangen, dass das Magnetit in den Wänden der Hohlräume gleichmäßig verteilt vorliegt und für deren Stabilisierung eine ähnliche Rolle spielt wie in der Magnetit-Pickeringemulsion.

Im Fall der lyophilisierten Proben konnte bei Verdopplung des Magnetit-Gehalts festgestellt werden, dass durch die Erhöhung des Magnetit-Gehalts die Wandstrukturen an der Oberfläche geglättet wurden. Die Frage war nun, ob im Fall der HIPE Schäume auch durch eine Erhöhung des Magnetitgehalts auf 4,52 Gew. % im BA/TEGDMA eine Veränderung der Struktur auftritt. Deswegen wurde bei gleichem Procedere die Menge des Magnetits auf 200 mg (4,52 Gew. % aufgrund der größeren Dichte von BA/TEGDMA) erhöht und dann die entstandenen Schaumstrukturen per TEM analysiert. In **Abb. 3.2.39** werden die durch die

Verdopplung des stabilisierenden Magnetits erhaltenen Strukturen der Hohlräume dargestellt.

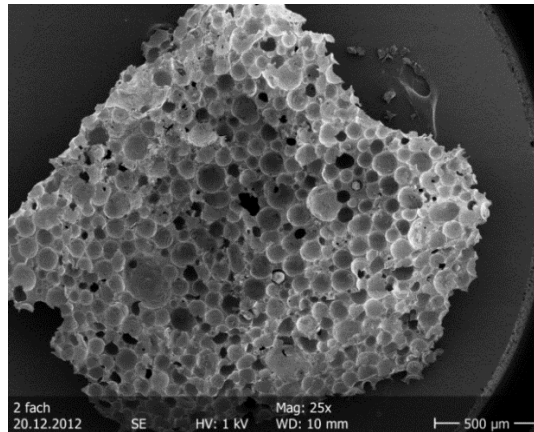


Abb. 3.2.39: Strukturen der Hohlräume eines PBA/PTEGDMA-PHIPE (9:1 Vol. %) mit 4,52 Gew. % Magnetit nach Polymerisation bei 60 °C.

Die Wellungen der Wandstruktur des PHIPE mit 2,26 Gew. % Magnetit treten in dieser Struktur deutlich schwächer auf. Um über die Größe der Hohlräume und deren Struktur eine besser Aussage treffen zu können, wurden diese vergrößert analysiert, siehe **Abb. 3.2.40**. Wie sich bei der Analyse des Hohlraumdurchmessers bestätigt, sind die Hohlräume neben der ebenmäßigeren Verteilung auch kleiner.

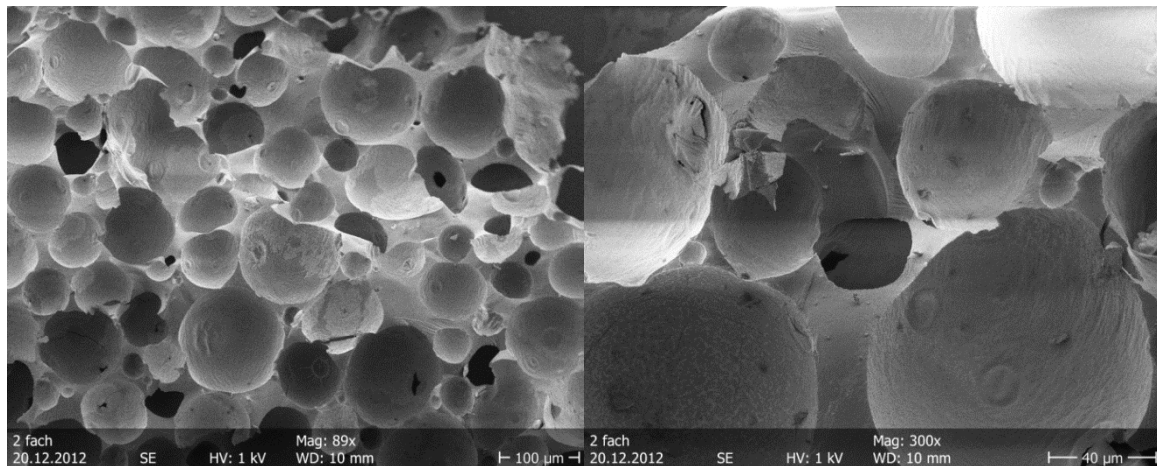


Abb. 3.2.40: Strukturen der Hohlräume eines PBA/PTEGDMA-PHIPE(9:1 Vol. %) mit 4,52 Gew. % Magnetit nach Polymerisation bei 60 °C.

Noch deutlicher ist dies in **Abb. 3.2.41** dargestellt, wo eine Verbindungsstelle mehrerer sich treffender Hohlräume abgebildet ist wie auch die vergrößerte Wand einer Pore. Die Abbildung zeigt, dass die Wandstärke zwischen den Hohlräumen von deutlich über 2 µm bis ca. 10 µm variieren kann (**Abb. 3.2.41**).

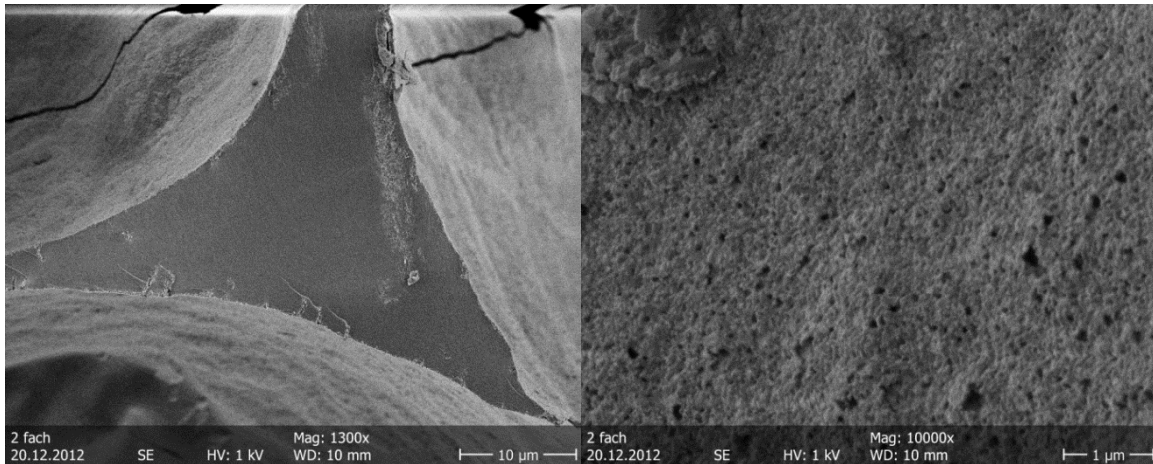


Abb. 3.2.41: Wandstrukturen zwischen 3 verschiedenen Hohlräumen (links) und direkt auf der Oberfläche eines Hohlräume (rechts) des PBA/PTEGDMA-PHIPE (9:1 Vol. %) mit 4,52 Gew. % Magnetit nach Polymerisation bei 60 °C.

Wie im Fall des BA/TEGDMA-PHIPE mit 2,26 Gew. % Magnetit wurden die Hohlräume bei dem BA/TEGDMA-PHIPE mit 4,52 Gew. % Magnetit in verschiedenen REM-Aufnahmen ausgezählt (640 Hohlräume). Während der Polymerschaum mit 2,26 Gew. % noch Hohlräume mit einem Durchmesser von 300 µm aufweist, besitzt das PHIPE mit 4,52 Gew. % Magnetit Hohlräume mit maximal 200 µm Durchmesser. Durch Verdopplung des Magnetitgehalts von 2,26 Gew. % auf 4,52 Gew. % konnte der Anteil der Hohlräume mit einem Durchmesser über 100 µm im PHIPE um ein Drittel reduziert werden.

Um strukturell zu untersuchen, wo das Magnetit in den Wandstrukturen verteilt vorliegt und ob diese Verteilung gleichmäßig ist, wurden im REM-Aufnahmen mit zusätzlicher energiedispersiven Röntgenanalyse (EDX), siehe **Abb. 3.2.42**, angefertigt. Der Line Scan auf das Element Eisen sollte über die Verteilung des Magnetits Klarheit bringen. Die in **Abb. 3.2.42** dargestellten Line Scans auf Eisen zeigen, dass das Magnetit am Rand der Hohlräume (max. 90 µm Durchmesser) deutlich erhöht vorliegt. Diese Ränder stehen aus der Probe hervor und werden deswegen aufgrund der besseren Durchdringung der Anregungsbirne des Elektronenstrahls überproportional auf Eisen hin untersucht.

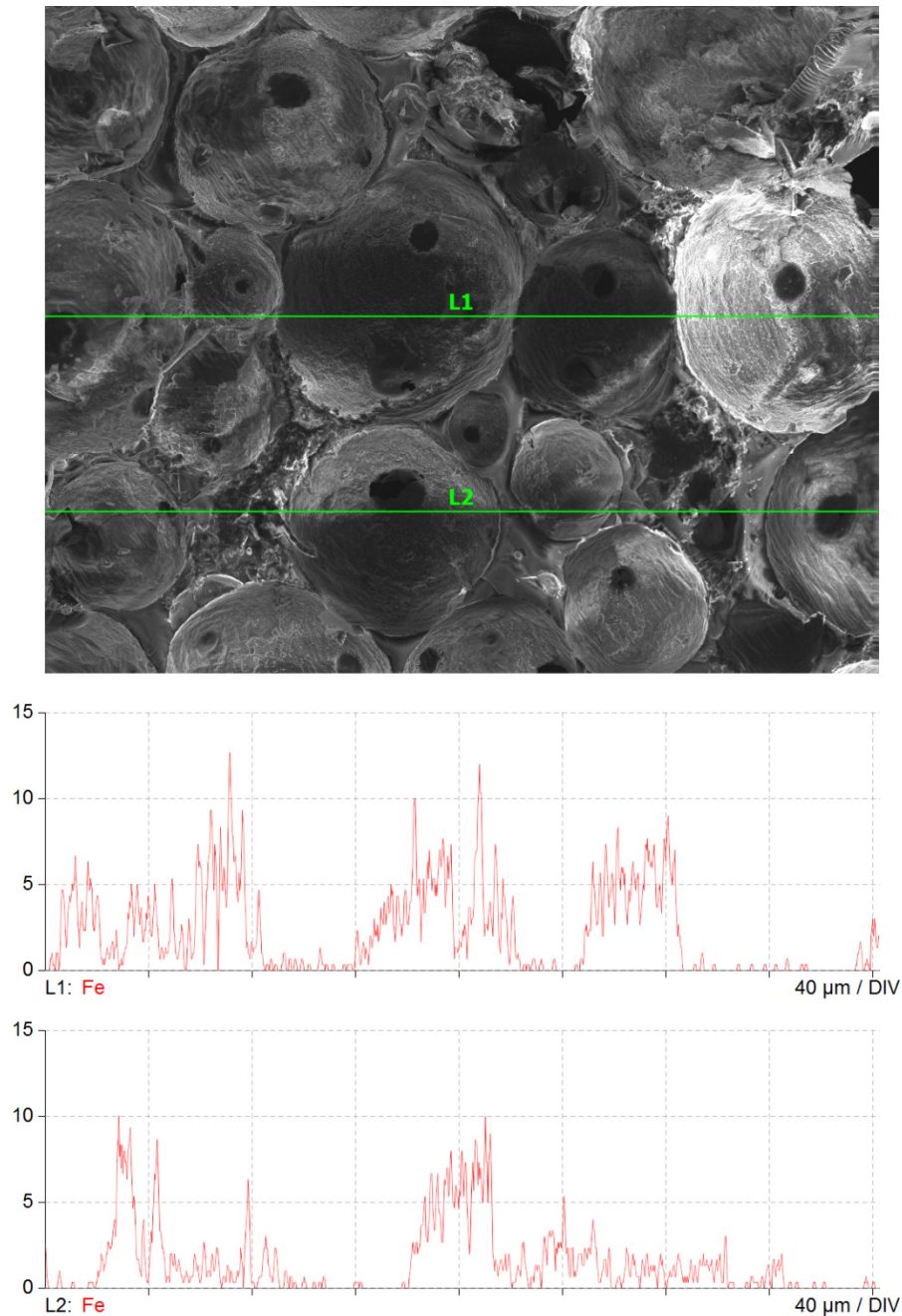


Abb. 3.2.42: REM-Aufnahme des BA/TEGDMA-PHIPE mit 4,52 Gew. % Magnetit mit EDX-Line Scan, der die Verteilung des Element Eisens anzeigt (322 µm Bildausschnitt).

Das gefundene Ergebnis bestätigt wie bereits für die mit 2,26 Gew. % Magnetit gefüllten PHIPE eine gleichmäßige Verteilung des Magnetits durch die Wandstruktur.

Bei abschließender Betrachtung der verschiedenen Hohlraumgrößen der unterschiedlichen Trocknungsmethoden mit denen der auspolymerisierten PHIPE in **Abb. 3.2.43** fällt auf, dass die PHIPE einen höheren Anteil an Hohlräumen der

Größe von über 43 μm besitzen (ca. 62 % bei 100 mg Magnetit und ca. 41% bei 200 mg Magnetit).

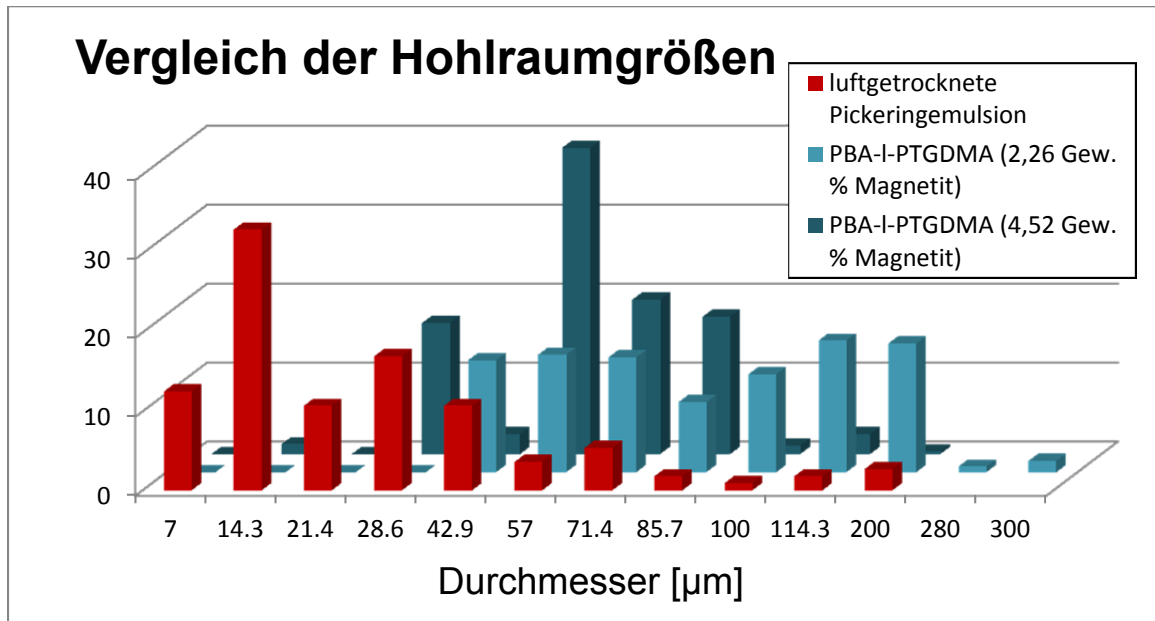


Abb. 3.2.43: Größenverteilung (in %) der Hohlräume bei aus verschiedenen Magnetitemulsionen dargestellten PHIPE im Vergleich zur Luft-getrockneten Magnetit-Pickeringemulsion (ausgezählt Hohlräume mindestens 300).

Die luftgetrockneten Pickeringemulsionen besitzen noch 12 % an Hohlräumen über 57 μm , während bei den PHIPE dort ca. 80 % der Hohlraumanteile vorliegen. Der Umstand, dass die Hohlräume der luftgetrockneten Magnetit Pickeringemulsion deutlich kleiner als die des PHIPE vorliegen, kann durch den Entzug des Lösungsmittels aus der Magnetitphase erklärt werden. Als Folge dessen „schrumpfen“ die Hohlräume.

Parallel zu den hier vorgestellten Ergebnissen wurden Magnetit stabilisierte PHIPE aus mit DVB vernetztem PS von Vilchez et al.^[171] dargestellt. Deren PHIPE (75 Vol. % interne Phase mit 0,69 Gew. % Magnetit), die den hier beschriebenen am ehesten entsprechen, weisen bimodale Verteilungen der Hohlraumgrößen auf. Es finden sich mit $18 \pm 13 \mu\text{m}$ gleichzeitig sehr kleine Hohlräume und mit $124 \pm 13 \mu\text{m}$ eine Fraktion sehr großer Hohlräume. Dies entspricht am ehesten noch der gefunden Größenverteilung im Fall des PHIPE mit 4,52 Gew. % Magnetit. Hier liegen auch kleinere Hohlräume mit $57 \pm 15 \mu\text{m}$ und $100 \pm 15 \mu\text{m}$ vor. Die kleineren Hohlräume des Vergleichs-PHIPE bauen die Trennwände der großen Hohlräume auf, wohingegen in den hier dargestellten PHIPE die unterschiedlichen

Hohlräume unregelmäßig verteilt vorliegen. Wird bei den PHIPE von Vilchez et al. der Anteil an der wässrigen eingelagerten Phase auf 85 Vol. % interne Phase bei gleichem Magnetitgehalt erhöht, koexistieren wiederum 2 verschiedene Hohlraumgrößen mit $24 \pm 15 \mu\text{m}$ und $378 \pm 98 \mu\text{m}$. Ähnliche Strukturen wurden für die mit 2,26 Gew. % Magnetit gefüllten PHIPE entdeckt, die Hohlräume bis zu $300 \mu\text{m}$ Durchmesser besitzen, jedoch kaum Anteile unterhalb von $43 \mu\text{m}$. Es wird angenommen, dass die beiden voneinander abweichenden Strukturen durch die unterschiedliche Darstellung entstehen. Während Pickeringemulsionen mit niedriger Magnetitkonzentration zu einer stabilisierenden Monolage des Magnetits um die Hohlräume im PHIPE führen, verhindert die Stabilisierung durch Fraktale das Ausbilden von Hohlräumen ähnlicher Dimension.

Zusammenfassend lässt sich durch die Darstellung von PHIPE mittels hochgefüllter Magnetit-Pickeringemulsionen ein hochmagnetisches Material entwickeln. Aufgrund der hohen Magnetit-Konzentration von 2,26 und 4,52 Gew. % ist so ein magnetisch hervorragend steuerbares Material zugänglich, welches deswegen auch magnetisch getriggert erhitzt werden kann. Dies könnte die Strukturen für den Einsatz in der Mikrowellen assistierten Synthese als lokale Mikroreaktoren interessant machen.

Zudem entsteht durch die erfolgreiche Kombination des hydrophoben BA mit dem leicht hydrophilen TEGDMA zu PHIPE aus Magnetit-basierten Pickering-Emulsionen ein bisher in der Literatur noch nicht beschriebenes neues PHIPE, welches eventuell ein potentiell amphiphiles Material darstellt und dementsprechend amphiphile Quelleigenschaften besitzen könnte.

3.3 Amphiphile Core-Shell Partikel als Beschichtung für Temperatur responsive Freisetzung

Neben der Freisetzung aus Mikropartikeln ist die Ausstattung von Oberflächen mit Freisetzungssystemen ein wichtiger Forschungsbereich. Polymerbeschichtungen sind ein interessanter Ansatz für das Einkapseln von Wirkstoffen in Stimuli-responsive Freisetzungsmatrices. Bei Einsetzen des Stimulus werden die Wirkstoffe dann kontrolliert freigesetzt. Um ein Auflösen der Beschichtung durch das Zielmedium zu verhindern, sollten diese Matrices prinzipiell entweder geeignet sein, hydrophobe Wirkstoffe in hydrophilen Lösungsmitteln einzukapseln oder umgekehrt.

Für die Präparation Wirkstoff-gefüllter Matrices gibt es verschiedene Vorgehensweisen. So kann die Einlagerung von Wirkstoffen durch die Extrusion in verschiedenen Polymerschmelzen (wie z. Bsp. Ammoniummethacrylatcopolymeren (PAmMA)^{[174],[175],[176],[177]}, Ethylcellulose (EC)^{[178],[179],[180]}, Polyvinylacetat (PVAc)^{[181],[182]}, Polyethylvinylacetate (PEVA)^{[183],[184]} und verschiedenen Poly- ϵ -caprolactoncopolymeren mit PEG^{[185],[186],[187]}, Polymilchsäure^[188] oder Poly- γ -Butyrolacton^[189]) erreicht werden. Neben Schmelzextrusion können hydrophobe Beschichtungen um Wirkstoffe auch aus organischen Lösungen (wie z. Bsp. PAmMA^[190] und EC^[191]) oder aus wässrigen Dispersionen (PAmMA^[192], Polyethylacrylat-co-polymethmethacrylat^{[193],[194]}, EC^[191], PVA^[195]) aufgebracht werden.

Alternativ können Oberflächen auch mit deutlich hydrophileren Hydrogelen, synthetischen (wie z. Bsp. Polyacrylsäure (PAA) mit kokontinuierlich inkorporierten PEG^{[196],[197],[198]} oder Polybutylacrylat (PBA)^[107]; Polymethacrylsäure mit PVA^[199], Polymethacrylamid^[200] sowie Polyhydroxyethylmethacrylat (PHEMA)^[201]) oder natürlichen Ursprungs (wie z. Bsp. Chitosan^{[202],[203]}, Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose^[6]) ausgestattet werden. In deren Struktur können Wirkstoffe aufgrund der Hydrophilie ausgezeichnet eingelagert werden. Außerdem lassen sich Hydrogele aufgrund eines ähnlich hohen Wasseranteils, wie er im menschlichen Körper und in bakteriellen Strukturen vorliegt, ohne weitere Probleme als Freisetzungssystem einsetzen. Gleichzeitig bedingt diese Struktur jedoch die Notwendigkeit der hinreichenden Hydrophobisierung der hydrophilen Matrix, um ein Auflösen der

Beschichtung und Leaching der Substanzen zu verhindern. Erreicht werden kann das durch Vernetzung (mit Glutardialdehyd) oder durch Einbinden einer zweiten hydrophoben Komponente (PBA, EC, PMMA).

Bei der Einkapselung in hydrophoben Medien erschweren die bevorzugten Wechselwirkungen der Wirkstoffe mit hydrophilen Strukturen ein Einlagern. Das Einkapseln der Wirkstoffe und Mikrobiozide muss dementsprechend durch Strukturen erfolgen, die sowohl hydrophob genug sind für das Lösen im Lösungsmittel, als auch ausreichend hydrophil, um die Substanzen zu inkorporieren. Strukturen, die prinzipiell in der Lage sind dies zu vereinen, stellen Blockcopolymeren^[204] oder verzweigte, amphiphile Systeme (hydrophobisiertes Polyglycerol^{[205],[206],[207]}, Polyethylenimin^{[208],[209]}, Polyamidoamin^[210], Polypropylenimin, und weiteren Dendrimeren^{[211],[212]}) dar.

Eine bereits etablierte Methode für die Darstellung von nichttoxischen hoch verzweigten Polylysinen wurde von Klok^{[213],[214]} und für hyperverzweigte Polylysine von Ho^[215] beschrieben. Ho konnte zeigen, dass durch nachfolgende hydrophobe Modifikationen (Glycidylhexadecylether, Fettsäurechloride oder Polyethylen-glykolether) die thermisch synthetisierten, hyperverzweigten Polylysin-Kerne gute Eigenschaften als Nanocontainer für verschiedene Metallnanopartikel, Farb- und Wirkstoffe im organischen Lösungsmittel aufweisen und sich auch aus Beschichtungen wieder freisetzen lassen. Im Fall von Silber weisen sie eine kontrollierte Freisetzung auf, wenn sie auf medizinischen Fäden aus Polyglykolsäure appliziert werden^[216].

Zusätzlich zum Aufbau von neuen Nanocontainern basierend auf Polylysin war es das Ziel, die Schale mit Temperatur-responsiven Polymeren auszustatten und die Temperatur-getriggerte Freisetzung aus diesen Nanocontainern zu untersuchen.

3.3.1 Vergleichende Synthese bezüglich des Verzweigungsgrades von thermisch und Mikrowellen assistiert polymerisiertem Polylysin

Aufbauend auf den Resultaten von Ho^[215] konnte Celik^[114] die thermische Polymerisation von L-Lysinhydrochlorid zu Polylysin auf die Mikrowellen assistierte Polymerisation von L-Lysin übertragen. Mikrowellen assistierte Polymerisation hat

sich in der Vergangenheit schon als schnelle, einfache Synthesemethode mit überaus guten Ergebnissen im Aufbau von verzweigten Polymerstrukturen bewährt^{[217],[218]}. Grundlegend für den Einsatz der Polylysine als Nanocontainer ist ein möglichst hoher Grad der Verzweigung. Während Ho bereits erste Anzeichen für hyperverzweigte Strukturen finden konnte, steht die Bestimmung des Verzweigungsgrades für die Mikrowellen assistiert polymerisierten Systeme noch aus.

Um eine vergleichende Bestimmung des Verzweigungsgrades durchführen zu können, wurden in verschiedenen Ansätzen Polylysine synthetisiert. Zum einen wurde das bisher schon beschriebene thermisch polymerisierte Polylysin als Vergleichssubstanz synthetisiert. Hierfür wurde L-Lysin*HCl mit NaOH neutralisiert, 2 Tage bei 160 °C gerührt und 2 Tage bei 120 °C gerührt. In den zweiten 24 h wurde zum Abführen des entstehenden Wassers in regelmäßigen Abständen das Reaktionsgefäß mit Stickstoff (je Stunde 5 min) gespült.

Zum anderen wurde nach Celik^[114] L-Lysin aus der Lösung bei 200 °C im offenen System für 2,5 h per Mikrowelle polymerisiert. Die eingestrahelte Leistung wurde während der Reaktion automatisch von 200 Watt auf ca. 35 Watt abgesenkt. Da die Temperatur den Wasserdampf aus dem Reaktionsgefäß entfernt, entfiel das Spülen der Schmelze mit Argon.

Zusätzlich wurde, um festzustellen, ob ein Unterschied in der Polymerisation des gelösten L-Lysins oder des neutralisierten L-Lysin*HCl besteht, L-Lysin*HCl mit NaOH neutralisiert und dann in der Mikrowelle bei 200 °C für 2,5 h analog zum L-Lysin polymerisiert. Alle Polylysine wurden nach der Synthese in deionisiertem Wasser aufgenommen und mittels einer Cellulosemembran (MWCO 2000 g/mol) gegen Wasser dialysiert. Dies ist notwendig, da bei der Polykondensation nicht der Umsatz der Monomere, sondern der Umsatz der funktionellen Gruppen des Monomers die Bildung von Polymeren mit hohem Molekulargewicht kontrolliert. Im Fall der Polylysin-Synthese ist der Umsatz der Carboxylat-Gruppe entscheidend. Während der Polymerisation wird diese durch den intramolekularen Ringschluss des L-Lysins zum Caprolactam oder durch Kondensation zum Dimer, dem 2,5-Diketopiperazin, umgesetzt. Neben den angefallenen Tri- und Tetrameren oder dem nicht umgesetzten L-Lysin müssen diese niedermolekularen, zyklischen Verbindungen abgetrennt werden, weil zum einen aus ihnen keine Nanocontainer

aufgebaut werden können und sie zum anderen den Verzweigungsgrad verfälschen.

Im ersten Schritt wurde für den Vergleich der verschiedenen Polymere das Molekulargewicht M_n per GPC der acetylierten Verbindungen in Chloroform bestimmt und die Acetatgruppen subtrahiert, siehe **Tabelle 3.3.1**. Zusätzlich wurde der hydrodynamische Durchmesser (D_H) per dynamischer Lichtstreuung (dynamic light scattering engl. - DLS) in wässriger Lösung bestimmt. Dafür wurden Lösungen der Konzentration 0,01 mg/ml hergestellt, durch einen Spritzenfilter (0,2 μm , PTFE) filtriert, auf 21 °C temperiert und dann per DLS vermessen. Die Ergebnisse der verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 3.3.1** aufgeführt^[219].

Tabelle 3.3.1: Reaktionsbedingungen, per GPC erhaltene M_n (g/mol), Polydispersitätsindices (**PDI**), Ausbeuten sowie hydrodynamische Durchmesser (D_H) der verschiedenen Polylysine nach Dialyse^[219].

	Reaktions- bedingungen	M_n (GPC) ^d	PDI	Ausbeute [%]	D_H (DLS) ^e
TPL	2d 160 °C + 2d, 120 °C ^a	10700	1,92	32	7,0 ± 1,1 nm
MWPL	2,5 h 200 °C ^{b,c}	9200	1,74	46	5,9 ± 1,9 nm
MWPLH	2,5 h 200 °C ^{a,c}	8400	1,71	45	

^a Reaktionsmischung: L-Lysin*HCl, NaOH, H₂O.

^b Reaktionsmischung: L-Lysin, H₂O.

^c Mikrowellen assistierte Polymerisation.

^d Alle Proben wurden vollständig acetyliert und die Acetatgruppen für M_n subtrahiert.

^e Hydrodynamischer Durchmesser aus numerischer Verteilung bestimmt.

Beim Vergleich des thermischen PLs (TPL) mit dem per Mikrowelle synthetisiertem L-Lysin (MWPL) und dem L-Lysin*HCl (MWPLH) fällt zum Molekulargewicht auf, dass das MWPL eine um 1500 g/mol geringere Molmasse aufweist als das TPL (10700 g/mol, TPL entspricht ca. 78 Lysin-Einheiten), während sie untereinander mit 9200 g/mol (MWPL entspricht ca. 69 Lysin-Einheiten) und 8400 g/mol (MWPLH entspricht ca. 63 Lysin-Einheiten) nur 800 g/mol voneinander abweichen. Rein vom M_n her liegen alle drei Polylysine in einem ähnlichen Bereich und daher wird die Mikrowellen assistierte Polymerisation als geeignet angesehen, Polylysine als potentiellen Kern für Temperatur-sensitive Freisetzungssysteme herzustellen.

Das TPL weist eine Polydispersität von 1,92 auf, die nur auf den ersten Blick untypisch^[215] ist für eine Polykondensation, da zum einen durch die Dialyse kleinere Moleküle (bis 3000 g/mol) abgetrennt werden und zum anderen durch zu starke Vernetzung nicht lösliche Anteile vorliegen. Dadurch fehlen diese Größen in der gefundenen Molekulargewichtsverteilung. Die Polydispersitäten für MWPL und MWPLH befinden sich mit 1,74 und 1,71 in der gleichen Größenordnung. Es wird daraus geschlossen, dass die beiden per Mikrowelle synthetisierten Systeme untereinander kongruent sind und die unterschiedliche Vorlage des Monomers keinen Einfluss auf das Molekulargewicht, bzw. den PDI besitzt. Im Weiteren wurde daher mit dem aus L-Lysin polymerisierten MWPL gearbeitet, da die Präparation sich einfacher gestaltet und keine signifikanten Unterschiede durch dessen Einsatz entstehen.

Beim Vergleich des hydrodynamischen Durchmessers des MWPL und des TPL fällt auf, dass der D_h des MWPL mit 5,9 nm geringer ist als der des TPL mit 7,0 nm. Jedoch fällt der Fehler des MWPL mit 1,9 nm deutlich größer aus als der des TPL mit 1,1 nm. Für eine Bewertung der per DLS erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser wurden die Ergebnisse Waschinkis^[220] von Messungen an linearen Polymethyloxazolin (PMeOx) ($M_n = 5600$ g/mol) per statischer Lichtstreuung herangezogen. PMeOx ist trotz der linearen Struktur aufgrund der hohen konstitutionellen Ähnlichkeit geeignet, um als Vergleich zu dienen. Für das beschriebene System wurde ein D_h von 5,2 nm bestimmt. Wenn dieser D_h für die PMeOx auf Molekulargewichte in Höhe der verschiedenen Polylysine umgerechnet würde, dann würde das für ein PMeOx mit $M_n 9200$ g/mol einen D_h von 8,5 nm und für 10400 g/mol von 9,7 nm bedeuten. Diese Werte liegen knapp über den für die verschiedenen Polylysine gefundenen D_h s. Eine Ursache für den geringeren D_h könnte der verzweigte Charakter darstellen. Gleichzeitig zeigt der Umstand, dass der berechnete D_h fast dem gefundenen der Polylysine entspricht, dass es sich bei den gemessenen Werten um Daten handelt, die für diese Art von Polymer in diesen Strukturen zu erwarten sind. Im Folgenden wurde die Art der Verzweigung der Polylysine bestimmt.

3.3.1.1 Der Verzweigungsgrad

Für den genauen Vergleich der verschiedenen Polylysine ist neben der Molmasse und dem hydrodynamischen Radius der Verzweigungsgrad entscheidend, da er über den Aufbau des Polylysins Aufschluss gibt. Die Berechnung des Verzweigungsgrads (DB, degree of branching) für Polymere aus AB_2 -Bausteinen, wie L-Lysine, wurden von Kim und Frechet beschrieben^{[221],[222]}. Gleichung 3.3.1 zeigt wie der DB aus den verschiedenen Struktureinheiten T (terminale Einheit), D (dendritische Einheit) und L (lineare Einheit) berechnet wird.

Gleichung 3.3.1: Bestimmung des DB nach Frechet^[222].

$$DB_{Frechet} = \frac{T + D}{T + D + L}$$

In **Abb. 3.3.1** ist dargestellt, wie die verschiedenen Struktureinheiten im Polylysin eingebaut vorliegen.

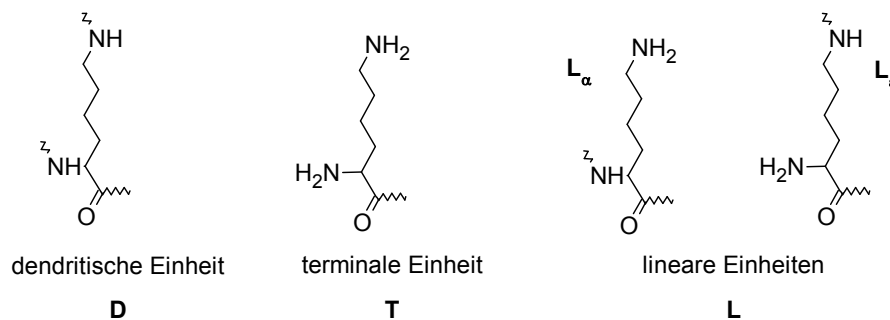


Abb. 3.3.1: Schematische Darstellung, wie die verschiedenen Struktureinheiten im Polylysin eingebaut vorliegen. Dendritische Einheiten (**D**) sind an beiden Aminogruppen funktionalisiert, lineare Einheiten nur an einer (**L**, in α - oder ϵ -Position) und terminale Einheiten besitzen 2 freie Aminogruppen.

Der DB für ein perfekt verzweigtes Dendrimer beträgt dementsprechend 1. Wenn $T = D + 1$ gilt, wird ersichtlich, dass nach dieser Gleichung auch perfekt lineare Systeme einen $DB > 0$ besitzen. Bei großen Molekulargewichten stellt dies kein Problem dar. Für Systeme mit kleinerem Molekulargewicht muss der DB jedoch anders beschrieben werden. Frey et al.^[223] konnten dies, wie in **Gleichung 3.3.2** beschrieben, formulieren.

Gleichung 3.3.2: Bestimmung des DB nach Frey^[223].

$$DB_{Frey} = \frac{2 D}{2 D + L}$$

3.3.1.2 Bestimmung des Verzweigungsgrades der verschiedenen Polylysine

Um den Verzweigungsgrad zu bestimmen, wurden in vorangegangenen Arbeiten^[114, 215] zuerst die nicht substituierten Aminogruppen durch Umsetzung mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol (FDNP)^{[224],[225],[226]} mit Dinitrophenol (DNP) funktionalisiert. Nachfolgend wurde per Hydrolyse in halbverdünnter Salzsäure das Polylysin in die verschiedenen Lysineinheiten zersetzt, siehe **Abb. 3.3.2**.

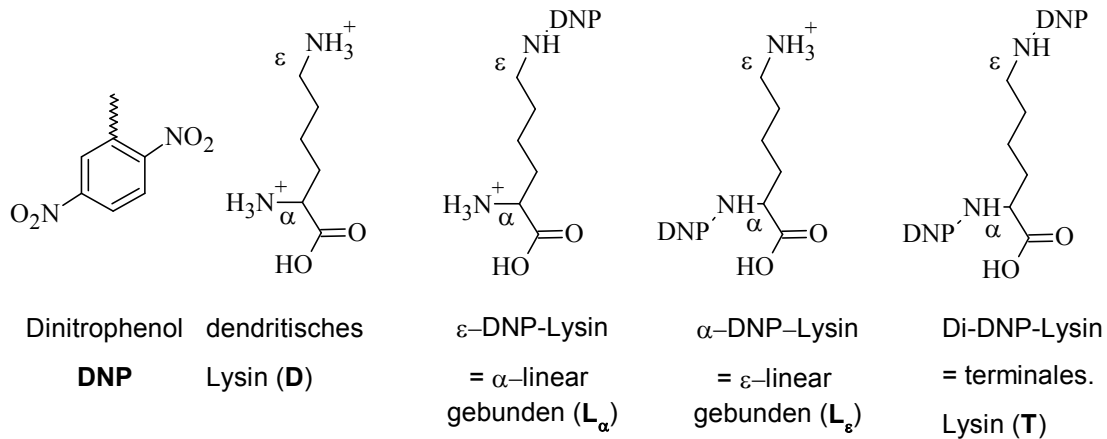


Abb. 3.3.2: Durch Funktionalisierung von Polylysin mit Dinitrophenol (DNP) und nachfolgende Hydrolyse in HCl/H₂O erhaltene Hydrolyseprodukte des Polylysins: ehemals dendritisches Lysin (**D**), ehemals linear in α -Position gebundenes Lysin (**L _{α}**), ehemals linear in ϵ -Position gebundenes Lysin (**L _{ϵ}**), und ehemals terminales, zweifach DNP funktionalisiertes Di-DNP-Lysin (**T**).

Um die Zusammensetzung der verschiedenen Struktureinheiten zu erhalten, wurde als erstes das hydrophobe Di-DNP-Lysin, die terminalen Einheiten, durch Extraktion per Diethylether entfernt und deren Anteil ausgewogen. Die Zusammensetzung der weiteren Struktureinheiten konnte per Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) aufgetrennt werden. Aufgrund der Absorption der Dinitrophenol-Gruppe bei einer Wellenlänge von 357 nm konnte das Verhältnis der aufgetrennten Struktureinheiten per UV/VIS-Detektor charakterisiert werden. Dafür wurden zuvor die Extinktionskoeffizienten der verschiedenen DNP- Lysine bestimmt.

Bei der Analyse der wässrigen sauren Hydrolyseprodukte stellt sich folgendes Problem: Die ehemals dendritisch gebundenen Einheiten können bedingt durch eine zu schlechte Abtrennung von der HCl nicht separiert werden. Da HCl und das protonierte Lysin im gleichen Wellenlängenbereich (ca. 285 nm) Licht absorbieren,

kann deren Anteil nicht bestimmt werden. Dadurch konnte die Anzahl der dendritischen Einheiten bisher nur indirekt über die terminalen Einheiten durch die Extraktion des Di-DNP-Lysins in zwei verschiedenen Schritten analysiert werden. Diese Ergebnisse deuteten auf einen Verzweigungsgrad größer 0,5 hin^[215].

Um die wasserlöslichen Einheiten (α -DNP-Lysin und ϵ -DNP-Lysin) sowie das hydrophobe Di-DNP-Lysin (Terminale Einheiten) gleichzeitig zu analysieren, wurde die Hydrolyse in halbverdünnter Trifluoressigsäure (TFA) durchgeführt. TFA wurde gewählt, weil sie Wasserstoffbrückenbindungen aufbrechen kann und aufgrund ihrer Mischbarkeit mit organischen Lösungsmitteln das hydrophobere Di-DNP-Lysin lösen kann. Nach 4 Tagen Hydrolyse bei 130 °C wurde die Lösung per HPLC analysiert.

Die HPLC-Chromatogramme wurden mit einer Flussrate von 1 ml/min erstellt. Um alle Hydrolyseprodukte in protoniertem Zustand vorliegen zu haben, wurde zu jeder Zeit 1 Vol. % bidestilliertes H₂O mit 0,4 Gew. % TFA als Laufmittel beibehalten. Das restliche Volumen enthielt die ersten 5 min 99 Vol. % bidestilliertes H₂O. Innerhalb von 25 min wurde der Wasseranteil auf 29 Vol. % gesenkt und das Acetonitril auf 70 Vol. % erhöht. Zuletzt wurde innerhalb von 5 min der Acetonitril-Anteil auf 99 % erhöht. Das erhaltene Chromatogramm ist beispielhaft in **Abb. 3.3.3** dargestellt.

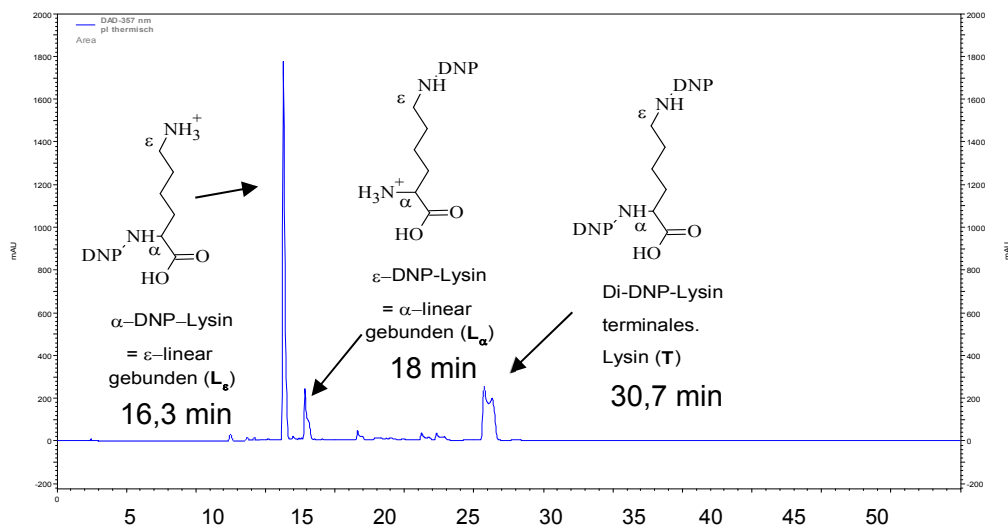


Abb. 3.3.3: HPLC-Chromatogramm der Hydrolyseprodukte von DNP-TPL in H₂O/TFA nach 4 Tagen Erhitzen unter Rückfluss. Die Retentionszeiten betragen: 16,3 min (α -DNP-Lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[227]), 18 min (ϵ -DNP-Lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[224]) und 30,7 min (di-DNP-Lysin, $\epsilon = 30200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[224]) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 357 \text{ nm}$.

Diese Produkte wurden bei verschiedenen Retentionszeiten gefunden: 16.3 min (α -DNP-Lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [227]), 18 min (ϵ -DNP-Lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [224]) und 30.7 min (di-DNP-Lysin, $\epsilon = 30200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [224]) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 357 \text{ nm}$. Über den Extinktionskoeffizienten konnten die Anteile der Hydrolyseprodukte zueinander berechnet werden. Die Ergebnisse für die Zersetzung von DNP-TPL sind in **Tabelle 3.3.2** aufgeführt.

Tabelle 3.3.2: Anteil der Hydrolyseprodukte von TPL nach Funktionalisierung mit DNP und nachfolgender Hydrolyse in TFA/H₂O sowie ihre Position. Bestimmt durch HPLC mit einem Dioden Array Detektor bei der Wellenlänge $\lambda = 357 \text{ nm}$.

Struktureinheit	Anteil [mol %]	Position
α - DNP-Lysin (L_ϵ)	64.5	linear
ϵ -DNP- Lysin (L_α)	14.4	linear
di-DNP-Lysine (T)	21.1	terminal

Im Allgemeinen kann der Verzweigungsgrad, der degree of branching (DB), als Quotient der Summe der terminalen und dendritischen Einheiten geteilt durch die Summe aller Struktureinheiten bestimmt werden ($DB = D+T / D+T+L$). Über den UV/VIS-Detektor ($\lambda = 357 \text{ nm}$) können nur die Dinitrophenylierten Hydrolyseprodukte (T) nach ihrer Auftrennung durch die HPLC analysiert werden. Da die TFA das Signal der dendritischen Einheiten (D) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 275 \text{ nm}$ überlagert, muss der Anteil der dendritischen Einheiten nach Frey^[223] mit $D = T$ abgeschätzt werden.

Bei ausreichend hohen M_n entsprechen die terminalen Einheiten denen der dendritischen ($D = T$). Genauer muss die Anzahl der dendritischen Einheiten um 1 Einheiten reduziert werden^[223], da eine Einheit der Start einer linearen Kette im verzweigten Polymer ist. Wird die Molmasse, wie beim Polylysin (TPL) mit 10.700 g/mol , hoch genug, bedeutet eine Einheit bei einer Anzahl von 78 Lysineinheiten nur noch einen Fehler von 1,3 %. In Folge wurde die Anzahl der dendritischen Einheiten um den Fehler zu minimieren dementsprechend mit $D = T - 1$ berechnet, siehe **Tab. 3.3.3**.

Tabelle 3.3.3: Anteil der Hydrolyseprodukte von TPL nach Funktionalisierung mit DNP und nachfolgender Hydrolyse in TFA/H₂O, ihre jeweilige Position und Anzahl von 78 Lysineinheiten. Der Anteil der dendritischen Einheiten $D = T - 1$.

Struktureinheit	Anteil [mol %]	Position	Einheiten
α -DNP-Lysin (L_ϵ)	53.4	linear	42
ϵ -DNP- Lysin (L_α)	11.9	linear	9
di-DNP-Lysine (T)	17.4	terminal	14
ber. dendrit. Lysin (D)	17.4	dendritisch	13 ^a

^a Rechnerisch eigentlich 14, aber es gilt $D=T-1$.

Die in **Tabelle 3.3.3** aufgeführten Werte ergeben dementsprechend in **Gleichung 3.3.1** ($DB = T+D / L+T+D$) eingesetzt einen DB von 0,35. Ein Verzweigungsgrad dieser Größe würde dem Bestehen einer hyperverzweigten Struktur widersprechen ($DB \geq 0,5$). Zum Vergleich wurde der DB des per Mikrowelle synthetisierten Polylysins (MWPL) auf gleiche Art und Weise mittels Dinitrophenilierung und saurer Hydrolyse in TFA/H₂O per HPLC bestimmt (siehe **Tab. 3.3.4**).

Tab. 3.3.4: Anteil der Hydrolyseprodukte von MWPL nach Funktionalisierung mit DNP und nachfolgender Hydrolyse in TFA/H₂O sowie ihre jeweilige Position. Bestimmt durch HPLC mit einem Dioden Array Detektor bei der Wellenlänge $\lambda = 357$ nm.

Struktureinheit	Anteil [mol %]	Position
α -DNP-Lysin (L_ϵ)	66.7	linear
ϵ -DNP- Lysin (L_α)	15.9	linear
di-DNP-Lysine (T)	17.4	terminal

Analog zu der vorhergegangenen Betrachtung des thermisch synthetisierten Polylysins wurde **Tab. 3.3.4** unter zu Hilfenahme von $D = T - 1$ zu **Tab. 3.3.5** umgerechnet.

Tab. 3.3.5: Anteil der Hydrolyseprodukte von MWPL nach Funktionalisierung mit DNP und nachfolgender Hydrolyse in TFA/H₂O, ihre jeweilige Position und Anzahl von 68 Lysineinheiten. Der Anteil der dendritischen Einheiten ist dem Anteil der terminalen Einheiten gleichgesetzt.

Struktureinheit	Anteil [mol %]	Position	Einheiten
α -DNP-Lysin (L_ϵ)	56.8	linear	39
ϵ -DNP- Lysin (L_α)	13.6	linear	10
di-DNP-Lysine (T)	14.8	terminal	10
ber. dendrit. Lysin (D)	14.8	dendritisch	9 ^a

^a Eigentlich 10, aber es gilt $D=T-1$.

Der nach **Gl. 3.3.2** berechnete DB beträgt 0,28. Damit liegt im Fall des MWPL eine Struktur mit einem Verzweigungsgrad vor, der nur 83% des thermisch

synthetisierten PL darstellt. Auch hier ist die Abweichung deutlich von dem DB eines hypervverzweigten Systems.

Nachdem in vorangegangenen Arbeiten^[215] durch Kombination aus HPLC / UV/VIS (Bestimmung von L_α und L_ϵ) und Extraktion in Diethylether (Bestimmung von **T**) aus den Hydrolyseprodukten des DNP-TPL ein Verzweigungsgrad von größer 0,5 für die thermisch synthetisierten Polylysine bestimmt werden konnte, wurden die Ergebnisse der hier beschriebenen HPLC-Messungen überprüft. Dafür wurde insbesondere das Verhältnis der ungebundenen ϵ -NH₂-Einheiten (Anteile **T** und L_α aus **Tab. 3.3.3**) und gebundenen ϵ -NH₂-Einheiten (Anteile **D** und L_ϵ aus **Tab. 3.3.3**) des Polylysins verglichen. Es ergibt sich hier ein Verhältnis von 0,29 ungebundenen ϵ -NH₂-Gruppen (Anteile **T** und L_α) zu 0,71 gebundenen ϵ -NH₂-Gruppen (Anteile **D** und L_ϵ). Dieses Verhältnis wurde für das thermisch polymerisierte Polylysin per ¹H-NMR Spektroskopie bei pH = 2 in D₂O untersucht^[215]. Dort wurde ein Verhältnis des Signals der ungebundenen ϵ -NH₂-Gruppen (**5a**, **Abb. 3.3.4**) bei 2,85 ppm zu dem Signal der gebundenen ϵ -NH₂-Gruppen (**5b**, **Abb. 3.3.4**) bei 3,17 ppm von 0,39 zu 0,6 vorgefunden.

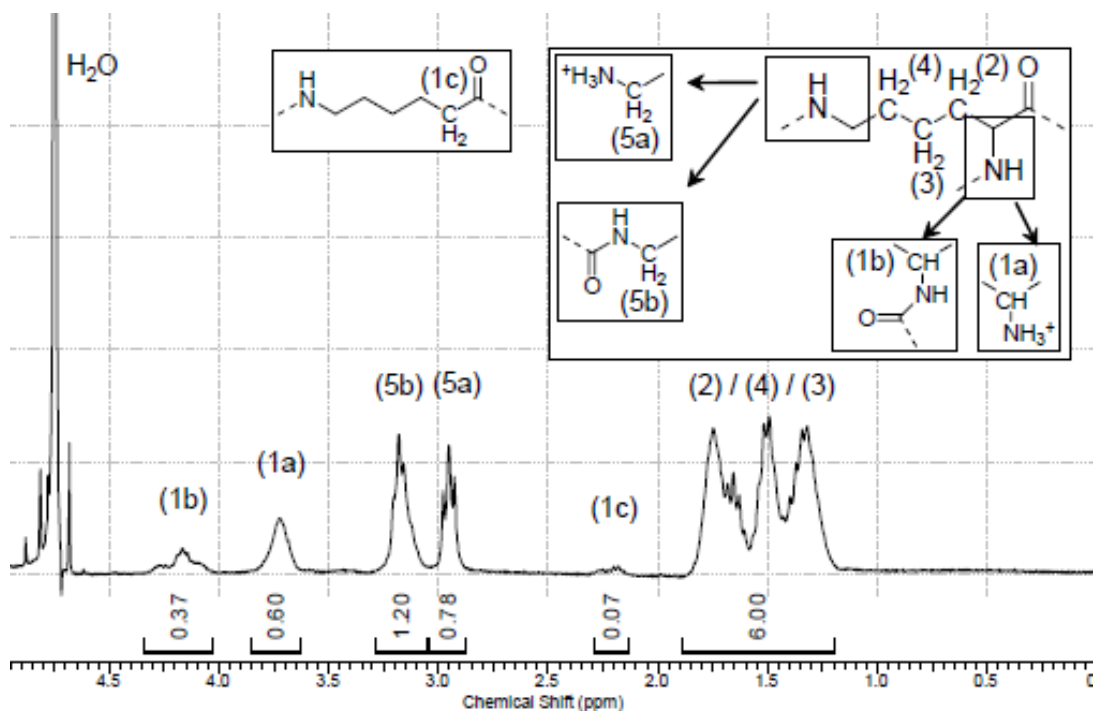


Abb. 3.3.4: ¹H-NMR in D₂O bei pH = 2 von TPL, welches das Verhältnis von gebundenem ϵ -NH₂-Gruppen (**5b**) zu ungebundenen (**5a**) aufzeigt^[215].

Diese Verhältnismäßigkeit besteht bei den aus HPLC-Signalen berechneten Anteilen **T**, **D**, L_ϵ und L_α nicht. Bei den HPLC-Ergebnissen fällt der Anteil an L_ϵ zu

hoch aus. Da **D** nicht bekannt ist, kann einzig durch eine Erhöhung des Anteils an Di-DNP-Lysineinheiten (**T**) die Summe der per HPLC bestimmten ungebundenen ϵ -Aminogruppen (**T** und L_α) abgesenkt werden und sich damit das Verhältnis der gebundenen zu ungebundenen ϵ -Aminogruppen in Richtung der von Ho^[215] per ¹H-NMR bestimmten Werte verschieben. Es wird daher angenommen, dass die terminalen Di-DNP-Lysineinheiten nicht stabil vorliegen, und dass durch Abspaltung ihrer α -NH₂-DNP-Gruppe es zu der fast 20%igen Verfälschung des Verhältnisses und damit des Verzweigungsgrads kommt.

Ein anderer Ansatz zur Bestimmung des Verzweigungsgrads wurde 2007 von Klok et al. vorgeschlagen^{[213],[214]}. Hierbei wurde für verzweigtes Polylysin in deuteriertem Methanol der Verzweigungsgrad per ¹H-NMR bestimmt, siehe **Abb. 3.3.5**.

3.3.5.

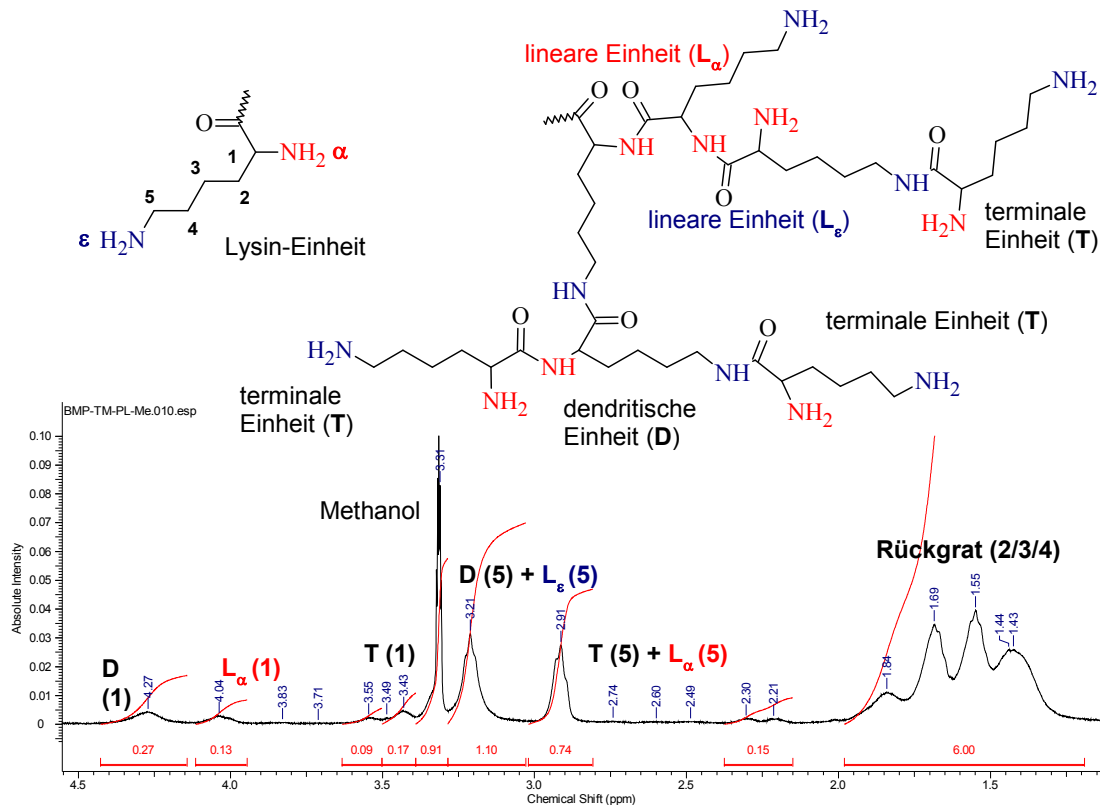


Abb. 3.3.5: ¹H-NMR in CD₃OD von TPL, welches bei 4,3 ppm **D** und bei 4,1 ppm **L_α** als einzelnes Signal neben dem Verhältnis von gebundenem ϵ -NH₂-Gruppen (bei 2,9 ppm) zu ungebundenen (bei 3,2 ppm) aufzeigt.

Klok et al. konnten durch systematische Synthese der einzelnen Struktur-einheiten die Peakzugehörigkeit aufklären. Der Nachteil dieser Methode liegt jedoch in dem Umstand begründet, dass das Signal der terminalen Einheiten (**T**) von nicht

deuterten Rückständen des Methanols überlagert wird und nicht direkt aus dem $^1\text{H-NMR}$ bestimmt werden kann.

Da Klok et al. jedoch die Signale von **D** und L_α , bei 4,3 ppm und 4,0 ppm in **Abb. 3.3.5** unverfälscht identifizierten, kann dieses $^1\text{H-NMR}$ in CD_3OD in Kombination mit dem bereits in **Abb. 3.3.4** gezeigten $^1\text{H-NMR}$ in D_2O bei pH 2 genutzt werden, um die in ϵ -Position gebundenen linearen Einheiten L_ϵ in D_2O zu berechnen. In **Abb. 3.3.6** ist die Kombination der beiden $^1\text{H-NMR}$ Spektren mit den Integralen von **D** und L_α als Aufspaltung des Signals **1b** dargestellt.

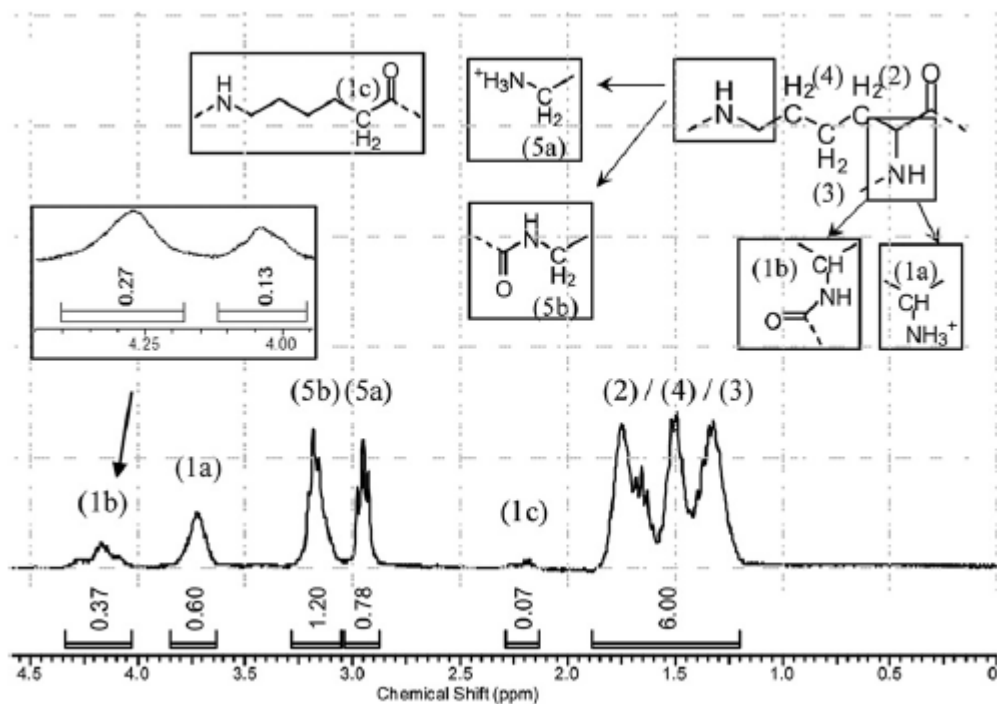


Abb. 3.3.6: $^1\text{H-NMR}$ von thermisch synthetisiertem Polylysin (pH 2, D_2O). Der Einschub ist in CD_3OD gemessen und stellt die Aufspaltung des Signals **1b** in die dendritischen $\text{C}_\alpha\text{-H}$ -Einheiten (**D** 4.27 ppm) sowie linear gebundenen L_α -Einheiten (L_α 4.05 ppm) dar ^[219].

Nach der Methode von Klok spaltet sich nämlich das Signal der $\text{C}_\alpha\text{-H}$ -Einheiten, bei denen die $\alpha\text{-NH}_2$ -Gruppe gebunden vorliegt, in das Signal der dendritischen Einheiten (**D** 4.27 ppm, im Einschub **Abb. 3.3.6**) und der linear über die $\alpha\text{-NH}_2$ -Gruppe gebundenen L_α -Einheiten (4.05 ppm, im Einschub **Abb. 3.3.6**) auf. Wenn die Anzahl der terminalen Protonen nach $\text{T} = \text{D} + 1$ aus **D** berechnet werden, fehlt nur noch die Anzahl der linear an der $\epsilon\text{-NH}_2$ -Gruppe gebundenen Lysineinheiten für eine DB-Berechnung. L_ϵ kann aus dem Integral des Signals bei 3,17 ppm (siehe **Abb. 3.3.5**), welches die Summe aus dendritischen **D** und über die $\epsilon\text{-NH}_2$ -

Gruppe gebundenen Lysineinheiten L_{ϵ} darstellt, nach **Gleichung 3.3.3** berechnet werden.

Gleichung 3.3.3: Berechnung von L_{ϵ} durch Kombination des Signals **5b** des $^1\text{H-NMR}$ in D_2O (pH = 2) bei 3,17 ppm und des Signals des $^1\text{H-NMR}$ in CDOD_3 **D** bei 4.27 ppm.

$$L_{\epsilon} = 5 b_{Ho} - 2D_{Klok}$$

Der DB der Polylysine TPL, MWPL und MWPLH, die durch diese Methode bestimmt wurden, ist in **Tabelle 3.3.6** aufgeführt.

Tab. 3.3.6: Prozentualer Anteil der gebunden L-Lysin-Einheiten erhalten durch thermische Polymerisation von Lysin*HCl (TPL), Mikrowellen assistierte Polymerisation von L-Lysin (MWPL) und L-Lysin*HCl (MWPLH) sowie der dementsprechend nach **GI. 3.3.2** aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in CD_3OD und D_2O bei pH = 2 berechnete DB. In Klammern steht die Anzahl der Lysin-Einheiten des per GPC bestimmten M_n .

Struktureinheit	TPL (78)	MWPL (69)	MWPLH (63)
D^a	0,27 (21)	0,16 (10)	0,15 (9)
$T (= D+1)$	0,27 (22)	0,16 (11)	0,15 (10)
L_{α}^a	0,13 (10)	0,17 (12)	0,15 (9)
berechnetes L_{ϵ}^b	0,33 (25)	0,51 (36)	0,55 (35)
DB	0,54	0,3	0,28

^a per $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (CD_3OD)

^b per $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (D_2O , pH 2)

Den Ergebnissen nach sind beide per Mikrowelle synthetisierten Systeme von geringerer Verzweigung, da beide mit einem DB von 0,3 (MWPL) und 0,28 (MWPLH) nur 55 % bzw. 52 % der Verzweigung des thermisch dargestellten TPL besitzen. Dies äußert sich noch drastischer in der Anzahl der terminalen Lysineinheiten. Diese halbieren sich von 22 (TPL) auf 11 (MWPL) bzw. 10 (MWPLH). Die Mikrowellen assistierte Synthese wird dennoch als geeignet angesehen, um schnell und unkompliziert hoch verzweigtes Polylysin darzustellen. Ebenso konnte erfolgreich durch eine Kombination von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in D_2O und CD_3OD eine Methode für die Bestimmung des Verzweigungsgrads von Polylysin etabliert werden, die ohne weitere Funktionalisierung möglich ist. In Folge wurde versucht, die erzielten Ergebnisse im Aufbau von hydrophoberem, Leucin-haltigem Polylysin-co-leucin anzuwenden.

3.3.2 Mikrowellen assistierte Polymerisation von Poly-Lysin-co-Leucin

In vorangegangenen Arbeiten konnte Almozaik^[228] durch den Einbau der hydrophoben Aminosäure Leucin einen hydrophobisierten, verzweigten Kern aufbauen. Experimentell ging er dafür entsprechend der Synthese von MWPL vor. Ein Gemisch von 3 g L-Lysin und L-Leucin in verschiedenen Verhältnissen wurde in 50 ml Wasser gelöst und auf 200 °C erhitzt. Das Produkt wurde nach der Polymerisation in Wasser gelöst und unter Verwendung einer Cellulosemembran (MWCO 2000 g/mol) gegen Wasser dialysiert um Oligomere zu entfernen. Bei Ausbeuten von maximal 24 % konnten so bis zu 45 Gew. % Leucin zusätzlich eingebaut werden.

Beim Versuch die von Almozaik beschriebenen Systeme zu reproduzieren, traten Probleme auf, da sich das Leucin abtrennte. In **Abb. 3.3.7** sind verschiedene durch Mikrowellen assistierte Polymerisation dargestellte Ansätze abgebildet. Während links die erkaltete Schmelze des reinen Polylysins gleichmäßig vorliegt, deutet das mittige Bild die Abtrennung des nicht geschmolzenen Leucins an. Die so präparierten Ansätze waren unter 3 % in Chloroform und Wasser löslich. Eine Erhöhung der Temperatur auf den Schmelzpunkt des Leucins bei 294 °C kommt nicht in Frage, da Lysin sich bei dieser Temperatur zersetzt. Es wurde deshalb versucht, durch eine kurze Unterbrechung der Reaktion nach ca. 15 min verbunden mit einer mechanischen Vermischung der Schmelze, das Leucin besser in das Polymer einzubauen, siehe rechts in **Abb. 3.3.7**.



Abb. 3.3.7: Verschiedene Reaktionsansätze direkt nach 2,5 h Polymerisation bei 200 °C in der Mikrowelle (von links nach rechts): reines Polylysin, Polylysin mit 30 Gew.% Leucin nach Almozaik^[228] und zuletzt der gleiche Ansatz mit zusätzlichem Vermischen nach ca. 15 Minuten.

Da nur das hydrophobisierte Produkt im Fokus stand und reines Lysin, Leucin wie Polylysin nicht in Chloroform löslich ist, wurde nach der so erfolgten Synthese das Polylysin-co-Leucin (PLcL) in Chloroform aufgenommen und von den restlichen Edukten abgetrennt. In Folge wurde per Dialyse in Chloroform mit konditionierten Cellulosemembranen (MWCO 2000 g/mol) untersucht, ob vom PLcL noch kurze Oligomere abgetrennt werden können. Da dies nicht der Fall war, wurde keine weitere Aufreinigung vorgenommen und es wurden die verschiedenen PLcL in Ausbeuten von ca. 60 % (siehe **Tab. 3.3.7**) erhalten.

Die Löslichkeit in hydrophoben Lösungsmitteln steht im Mittelpunkt der Synthese. Deswegen wurde zusätzlich zu CHCl_3 untersucht, wie stark sich 10 mg PLcLs in 1 ml Toluol unter leichtem Schütteln (125 U/min) lösen. Nach 24 h wurde der Überstand per Spritze entnommen, filtriert (PTFE-Spritzenfilter 0,2 μm) im Vakuum getrocknet und die gelöste Menge ausgewogen. Zusätzlich wurde der nicht gelöste Feststoff im Vakuum getrocknet und gewogen. Neben Toluol wurde die noch bestehende Löslichkeit des PLcLs in Wasser untersucht. Die Ergebnisse sind in **Tab 3.3.7** aufgeführt und exemplarisch in **Abb. 3.3.8** abgebildet.



Abb. 3.3.8: Löslichkeit von 10 mg Polylysin-co-Leucin (PLcL), welches 31 Gew. % Leucine enthält, in 1 mL Wasser, Chloroform und Toluol (von links nach rechts).

Tab. 3.3.7: Die Ausbeute des PLcLs und die entsprechende Löslichkeit der verschiedenen PLcLs in Wasser, Chloroform und Toluol (10 mg/mL) im Vergleich zu den von Almozaik gefundenen Ergebnissen^[228].

L-Lysin : Leucin [Gew. %]	80 : 20	70 : 30	60 : 40	50 : 50
Ausbeute [%]	20	63 (24) ^b	58 (14) ^b	63 (12) ^b
H₂O	n.b. ^a	48 (100) ^b	45 (96) ^b	46 (92) ^b
CHCl₃	20	100 (100) ^b	100 (92) ^b	100 (88) ^b
Toluol	n.b. ^a	17 (20) ^b	20 (36) ^b	30 (42) ^b

^a Aufgrund zu geringer Löslichkeit in Chloroform nicht bestimmt (n.b.).

^b Gefundene Ergebnisse von Almozaik in Klammern.

Es zeigt sich bei der Synthese, dass erst ab der Inkorporation von 30 Gew. % des Leucins eine signifikante Löslichkeit in Chloroform besteht und deswegen wurden PLcLs von geringerem Leucin-Gehalt nicht weiter untersucht. Außerdem steigert sich durch die Erhöhung des Einbaus von Leucin die Löslichkeit von 17 % (30 Gew. % Leucin) über 20% (40 Gew.% Leucin) bis zu 30 % (50 Gew.% Leucin) in Toluol. Gleichzeitig verringert sich die Löslichkeit der PLcLs in H₂O in Abhängigkeit des Leucins nur gering von anfänglichen 48% (30 Gew. % Leucin) zu 45%, bzw. 46% (50 Gew.% Leucin).

Im Gegensatz zu den gefundenen Ergebnissen beobachtete Almozaik^[228] bei maximalen Ausbeuten von 24 % eine Abnahme der CHCl₃-Löslichkeit mit Zunahme des Leucin-Anteils (nur noch zu 88 % bei 50 Gew. % Leucin). Zudem waren alle Produkte mit mindestens 92 % deutlich besser löslich in Wasser als die hier dargestellten Produkte. Auch wiesen die PLcLs mit über 40 Gew. % Leucin eine bessere Toluol-Löslichkeit auf. Aufgrund der deutlich geringeren Ausbeuten und der unterschiedlichen Löslichkeit in H₂O wurde geschlussfolgert, dass es sich bei den dargestellten Produkten um PLcLs anderer Beschaffenheit handeln muss als die von Almozaik dargestellten Proben. Da der Fokus auf der Darstellung eines hydrophoberen, auf Polylysin basierenden Kerns lag, wurde mit den zu 100 % in CHCl₃ löslichen PLcLs weiter gearbeitet.

3.3.2.1 Strukturelle Charakterisierung der verschiedenen Poly-Lysin-co-Leucine

Die Zusammensetzungen der in Chloroform löslichen Anteile der verschiedenen PLcLs wurden als nächstes per $^1\text{H-NMR}$ Analytik bestimmt. In **Abb. 3.3.9** ist ein Spektrum eines PLcL mit 69 Gew. % Lysin dargestellt.

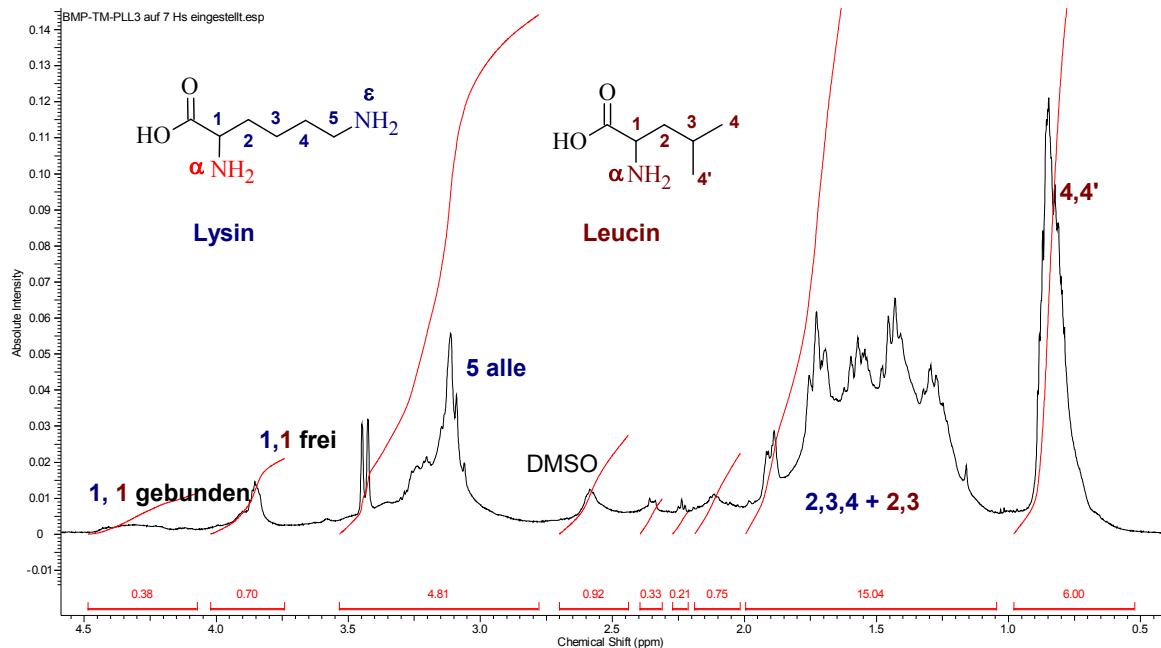


Abb. 3.3.9: $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 von Polylysin-co-Leucin mit 30 Gew.% Leucin. Für die Bestimmung der Zusammensetzung interessante Signale: bei 0,75 ppm (6H, Methylgruppen Leucin) und bei 1,0 – 2,0 ppm (6H + 3H Lysin/Leucin Rückgrat).

Entscheidend für die Berechnung der Zusammensetzung sind die Signale der Methylgruppen des Leucins (6H, 0,75 ppm) und das Signal des Rückgrats beider Komponenten bei 1,0-2,0 ppm (6 H, Lysin; 3 H Leucin). Indem das Integral der Methylgruppen auf 6 festgelegt wird, können die 3 Protonen des Leucins vom Signal des Rückgrats subtrahiert werden. Nach Normierung der beiden Signale durch 6 Protonen wird das molare Verhältnis von Leucin zu Lysin erhalten.

In **Tab. 3.3.8** werden dementsprechend die per $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 ermittelten Zusammensetzungen mit den bei 100 % Umsetzung theoretischen Zusammensetzungen verglichen. So weicht das synthetisierte PLcL mit 69 Gew. % Lysin um 1,4 % von den 70 Gew.% Lysin, das 59,8 Gew.% Lysin-haltige PLcL um 0,3 % von den 60 Gew.% und das 50,8 Gew.% Lysin-haltige PLcL um 0,8 % von den 50 Gew.% Lysin ab. Damit liegt die durchschnittliche Abweichung mit 1 % in einem annehmbaren Rahmen. Die Zusammensetzung der beiden

Komponenten im Polymer kann stöchiometrisch im Ansatz sehr genau eingestellt werden.

Tab. 3.3.8: Eingestellte und bestimmte Zusammensetzung der verschiedenen PLcLs.

L-Lysin : Leucin [Gew. %]	80 : 20	70 : 30	60 : 40	50 : 50
Ausbeute	---	63 %	58 %	63 %
Via ¹ H-NMR	a	69 : 31	59,8 : 41,2	50,8 : 49,2

^a Aufgrund zu geringer Löslichkeit in Chloroform nicht weiter untersucht.

Nachdem aufgeklärt werden konnte, dass das Einbauverhältnis annähernd der Einwaage entspricht, wurden als nächstes die Molmassen der verschiedenen Copolymere untersucht. Als erstes wurde versucht, per GPC in CHCl₃ und DMF/LiBr die Molmasse zu bestimmen. Über diese Messungen wurden jedoch keine auswertbaren Signale erhalten. Stattdessen wurde ein starker Druckanstieg beobachtet, der aufgrund zu starker Wechselwirkungen der Säule mit der Probe verursacht wurde. Zusätzliche Untersuchung per DLS in Chloroform ergaben für PLcL einen hydrodynamischen Durchmesser von 150 nm, was dem 25fachen des für MWPL bestimmten Radius entspricht und damit Molmassen deutlich über 100000 g/mol andeuten würde.

Um dennoch eine Molmasse bestimmen zu können, wurde als Relativmethode eine Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) durchgeführt. Durch Anlegen einer Spannung beginnen die geladenen Proteine durch ein Trenngel zu diffundieren. Größere Proteine durchqueren die stationäre Phase - das Trenngel - langsamer und werden ihrem Molekulargewicht entsprechend in verschiedene Fraktionen aufgespalten. Durch gleichzeitigen Einsatz eines Markers mit definierten Molmassen kann später den Laufweiten der Proben eine Molmasse zugeordnet werden. Ho^[215] konnte bereits durch diese Methode die per GPC bestimmten Molmassen verschiedener TPLs bestätigen.

Untersucht wurden Proben von Mikrowellen assistiert synthetisiertem PLcL mit unterschiedlichen Einbauverhältnissen (Lysingehalt = 69, 59,8 und 50,8 Gew.%). Zur Probenvorbereitung wurden jeweils etwa 30 mg des Polymers mit Zusatz von SDS in bidestilliertem Wasser gelöst. Vor Auftragung der Polymerlösungen in die jeweiligen Taschen des Sammelgels wurden die Proben mit der Puffer- und Färbelösung versetzt. Das Gel ist zu 14% vernetzt mit Bisacrylamid. **Abb. 3.3.10**

zeigt die über die SDS-PAGE erhaltene Molmassenverteilung der verschiedenen Polymerproben im Vergleich zu MWPL.

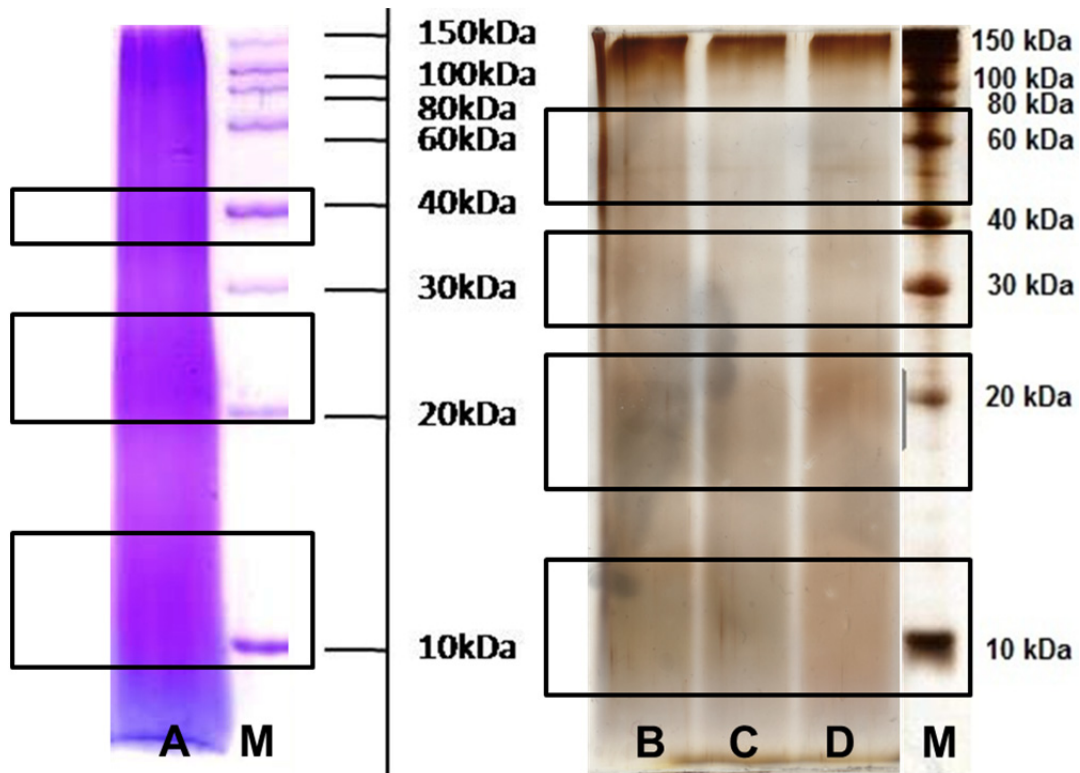


Abb. 3.3.10: SDS-PAGE von MWPL^[114] (A) PLcL: 69 Gew. % Lysin (B), 59,8 Gew. % Lysin (C), 50,8 Gew. % Lysin (D) und dem jeweiligen Referenz-Marker (M) von 10 bis 150 kDa. Für das MWPL wurde 12%tig vernetztes Polyacrylamid und für die PLcLs 14%tig vernetztes Polyacrylamid als stationäre Phase eingesetzt. Die Anfärbung wurde mit Coomassie-Blau (MWPL) und Silber (PLcLs) durchgeführt. Die erhaltenen Banden wurden schwarz eingefasst.

Die Molmassenverteilung kann per SDS-PAGE nicht bestimmt werden, da die Löslichkeit der PLcLs in Wasser einfach zu gering ist, um das Molekulargewicht des Polymers eindeutig zu bestimmen. Die SDS-PAGE (**Abb. 3.3.10**) bestätigt die Ergebnisse der Lichtstreuung, da im Bereich von 100 kDa – 150 kDa breite Banden vorliegen. Zusätzlich treten deutliche Banden bei 10 kDa, 20 kDa und noch etwas schwächer bei 30 kDa und 40 kDa auf. Anscheinend nimmt die Molmasse des PLcL in 10 kDa-Schritten zu. Es ist von der thermischen Polykondensation von Lysin zu Polylysin bekannt, dass maximal Molekulargewichte von 10.000 g/mol erhalten werden können^{[215],[213]}. Zusätzlich wurde ebenfalls für die Mikrowellen assistierte Polykondensation von Lysin zu MWPL festgestellt, dass auch hier die Molmassen in Stufen von ca. 10 kDa zunehmen. Da die Banden der SDS-PAGE nicht fließend ineinander übergehen,

wird angenommen, dass MWPL und PLcL durch Kondensation einer 10 kDa-Grundeinheit stufenweise zu größeren X-Meren anwächst bis zur Ausbildung von Mikrogel-Partikeln, siehe **Abb. 3.3.11**.

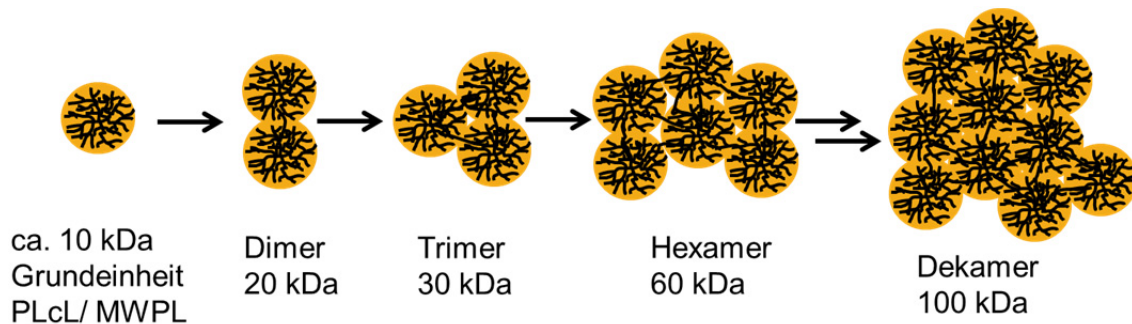


Abb. 3.3.11: Schematische Darstellung der Ausbildung von X-meren durch Kondensation der 10 kDa-Grundeinheiten aus PLcL/MWPL durch Mikrowellen assistierte Polymerisation.

Es konnte somit gezeigt werden, dass durch die leichte Modifizierung der PLcL Synthese 100 % CHCl_3 lösliche Produkte synthetisiert werden konnten. Die Produkte konnten ohne weitere Aufreinigung mit Ausbeuten von 60 % erhalten werden. Interessanterweise ließen sich die Zusammensetzungen des PLcLs direkt über die Zusammensetzung des Ansatzes einstellen und kontrollieren. Nach der Bestimmung der Zusammensetzung der PLcLs per $^1\text{H-NMR}$ wurde nun die Qualität der Verzweigung durch Ermittlung des Verzweigungsgrads betrachtet.

3.3.2.2 Bestimmung Verzweigungsgrad des Poly-Lysin-co-Leucin

Die Bestimmung des Verzweigungsgrads, wie in **Kapitel 3.3.1.2** beschrieben, per $^1\text{H-NMR}$ gibt Aufschluss darüber, inwieweit durch Einbau der zweiten Komponente Leucin sich die Struktur des PLcLs ändert. Um die Änderung des Verzweigungsgrades im Vergleich zu MWPL möglichst gering zu halten, wurde im Weiteren mit dem PLcL mit einem Anteil von 31 Gew.% Leucin gearbeitet, da es den geringsten Anteil Leucin enthält aber gleichzeitig noch zu 100 % Chloroform löslich ist. Die Bestimmung des Verzweigungsgrads von TPL und MWPL wurde durch $^1\text{H-NMR}$ Messungen in CD_3OD und D_2O (pH 2) erreicht. Ersteres ergab die Anteile **D** und indirekt **T** (Da $\text{T} = \text{D}$ gilt) und L_α und aus letzterem konnte dann L_ϵ bestimmt werden. Das nur gering in Wasser lösliche PLcL (48 Gew. %) fiel jedoch beim Protonieren der Aminogruppen mit DCl vollständig aus dem D_2O aus. Daher

wurde nur der Anteil der dendritischen (**D**) und linear α -NH₂ (**L_α**) gebundenen Lysineinheiten per ¹H-NMR in CD₃OD bestimmt, siehe **Abb. 3.3.12**.

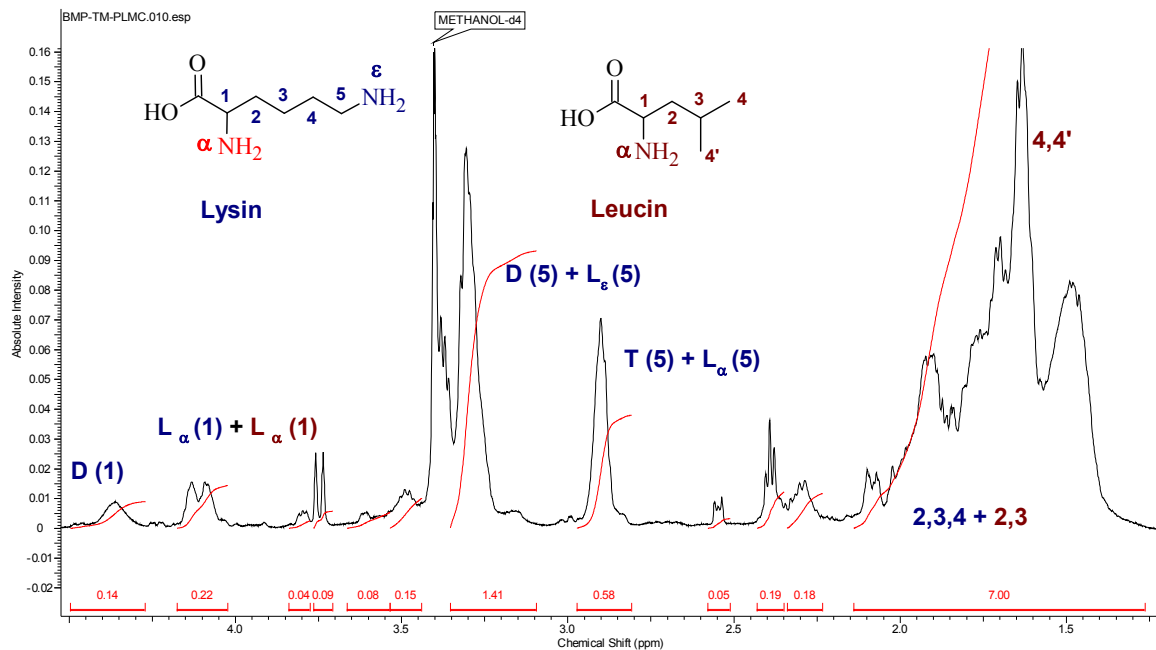


Abb. 3.3.12: ¹H-NMR in CD₃OD von Polylysine-co-Leucine (31 Gew. % Leucine) mit dem Signal der Rückgrat-Protonen (Lysine 6H und Leucine 3H, 1,4 – 2,2 ppm) und der Methylgruppen des Leucins (6 H) auf den Betrag eingestellt, der dem Einbaugerhältnis von Lysine und Leucine entspricht.

Im Gegensatz zu der bereits beschriebenen Methode muss hierbei berücksichtigt werden, dass das Signal der Rückgratprotonen (6H) des Lysins mit den Rückgratprotonen (3H) und dem Signal der Methylgruppen (6H) des Leucins überlagert ist. Deswegen kann das Spektrum nur bei genauer Kenntnis der Zusammensetzung auf das Signal bei 1,4-2,2 ppm geeicht werden.

Für **D** wird dann der Wert 0,14 und für **L_α** der Wert 0,22 erhalten. Das ist ungewöhnlich im Vergleich zu den MWPL. Normalerweise findet sich für die per Mikrowelle synthetisierten MWPLs ähnliche Werte (z.B. D = 0,16 und L_α = 0,17) für die Signale von **D** und **L_α**. Im Fall des PLcL müsste also bei einem Wert von 0,14 für **D** ein **L_α** von 0,15 vorliegen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Da zusätzlich das Signal statt eines einzelnen Peaks eine Doppelspitze besitzt, wird angenommen, dass das Signal überlagert wird von dem Proton der ebenfalls in α -Position gebundenen Leucineinheiten **L_{α,Leu}**.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten wie das Leucine in das Copolymer eingebaut werden kann. Im Folgenden sind die Strukturen und ihr Einfluss auf den

Verzweigungsgrad dargestellt. Das Leucin kann zwischen 2 Lysin-Einheiten eingebaut werden, wirkt sich somit als Verlängerung zwischen 2 verzweigenden Elementen aus und liegt addiert im Signal des L_α vor, siehe **Abb. 3.3.13**. Der Verzweigungsgrad wird nicht beeinflusst.

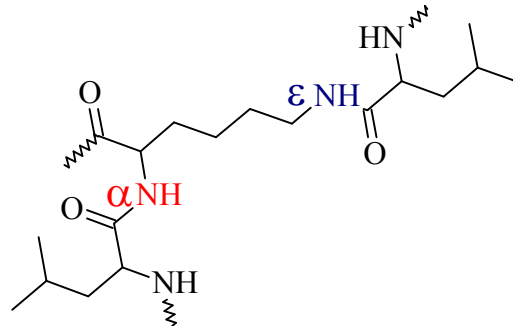


Abb. 3.3.13: Schematische Darstellung der Streckung des Lysin-Gerüsts durch den Einbau von Leucin zwischen die Lysineinheiten. An das Leucin ist wiederum ein Lysin gebunden. Dadurch würde das Leucin L_α erhöhen durch die eigene gebundene α -NH₂-Gruppe.

Zusätzlich kann das Leucin an linear gebundene Einheiten (L_α und L_ϵ) gebunden werden. Als Resultat würden diese dann als „scheinbar dendritische Einheit“ im ¹H-NMR das Signal von **D** überlagern. Gleichzeitig würde das Signal der terminalen Einheiten um den Anteil der mit Leucin funktionalisierten Gruppen reduziert werden. In **Abb. 3.3.14** ist die Struktur schematisch dargestellt.

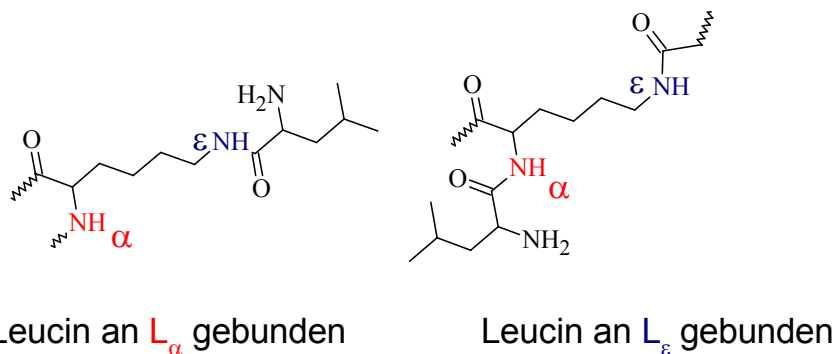


Abb. 3.3.14: Schematische Darstellung von Leucin an L_ϵ oder L_α gebunden. Dadurch würde L_ϵ oder L_α reduziert und **D** erhöht werden.

Außerdem können die einzelnen Leucineinheiten aneinander gebunden und auf die terminalen Aminogruppen aufgepfropft vorliegen, siehe **Abb. 3.3.15**. Dann würden sie hauptsächlich L_α durch die Verknüpfung untereinander und das Anbinden an terminale NH₂-Einheiten in α -Position verfälschen.

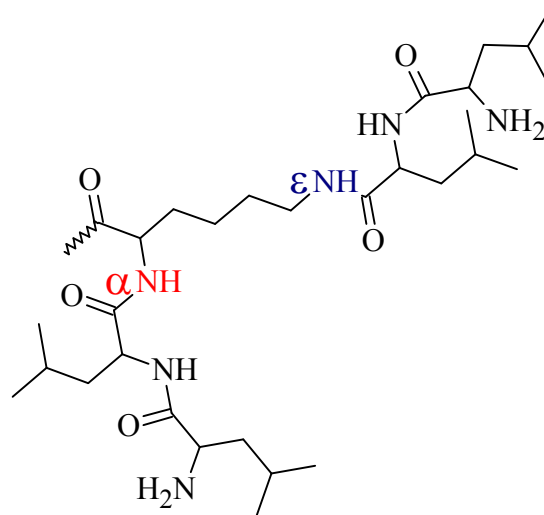


Abb. 3.3.15: Schematische Darstellung von Leucin-Ketten an terminales Lysin **T** gebunden. **T** würde reduziert und L_{ϵ} oder L_{α} erhöht. Zudem würde das untereinander gebundene Leucin L_{α} erhöhen.

Falls die in **Abb. 3.3.15** beschriebenen Ketten an linearen Einheiten gebunden sind, würde durch das Aufpfropfen auf L_{α} oder L_{ϵ} zusätzlich **D** erhöht werden. Letzen Endes gibt es noch die Möglichkeit, dass Leucin nur an die terminalen Lysin-Einheiten gebunden vorliegt und damit „scheinbare dendritische“ Gruppen erzeugt, siehe **Abb. 3.3.16**.

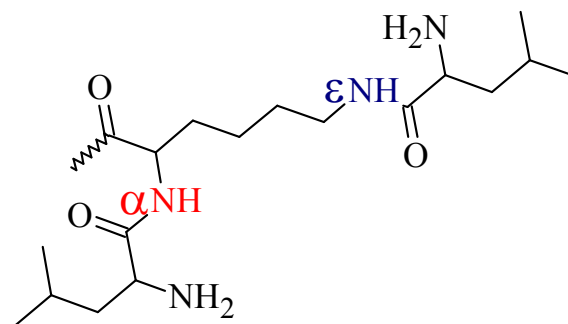


Abb. 3.3.16: Schematische Darstellung der an terminales Lysin gebundenen Leucine. Hier würde **T** abgesenkt und **D** erhöht.

Da das $^1\text{H-NMR}$ in **Abb. 3.3.12** auf die Protonen des vorliegenden PLcL mit 31 Gew. % Leucin normiert ist, kann der Leucin-Anteil des Protons in α -Position berechnet werden. Im Rückgratsignal entspricht der Wert 1 den 9H des Leucin, dementsprechend müssten $1/9$ dem Wert des Protons in α -Position des Leucins insgesamt entsprechen. Die Subtraktion des Werts von L_{α} (0,11) ergibt ein deutlich niedrigeres Ergebnis als die erwarteten 0,15. Die Leucin-Einheiten können also nicht vollständig in das Lysingerüst als Streckung eingebaut

vorliegen. Problematisch ist der Umstand, dass für die Werte der anderen Struktureinheiten aus dem D_2O - 1H -NMR keine Ergebnisse vorliegen.

Daher müssen weitere Signale aus dem CD_3OD -Spektrum herangezogen werden. In **Abb. 3.3.12** existiert bei 2,9 ppm das Signal der 2 Protonen in Nachbarschaft zur freien ϵ - NH_2 -Gruppe, welche in den terminalen Lysin-Gruppen **T** und bei linearen L_α -Einheiten vorkommen. Dieses Signal wird zu Bestimmung der Art der Anbindung des Leucins und der Höhe des Verzweigungsgrades herangezogen.

Es gibt 3 mögliche Extremfälle. Im Fall des kleinsten Verzweigungsgrades ist das Leucin vollständig an die α - NH_2 -Gruppen von L_ϵ -Einheiten gebunden. Rechnerisch würde dann **D**, abzüglich von 0,11 (komplette Leucin) nur noch 0,03 betragen. Der DB läge mit maximal 0,06 vor und das PLcL wäre fast linear. Gleichzeitig müsste das Integral des Signals der CH_2 -Gruppen in Nachbarschaft der ϵ - NH_2 -Gruppen dann 0,5 betragen ($0,44 = 2 \times L_\alpha$ plus $0,06 = T = D$). Das Integral dieses Signal beträgt 0,58 und daher muss eine andere Struktur vorliegen.

Im zweiten Fall, einer kompletten Anbindung an terminale Lysineinheiten, würde von den L_α der Anteil von 0,07 an die α - NH_2 -Gruppen der terminalen Lysine gebunden sein. Nur so kann das Verhältnis L_α zu **D** (0,15 zu 0,14 wie bei MWPL 0,17 zu 0,16) berechnet werden. Das würde 63% des enthaltenen Leucins entsprechen. Die restlichen 37% Leucin befinden sich verknüpft an terminal ϵ - NH_2 -Aminogruppen (entspricht 0,04). Für das Integral der ϵ - NH_2 - CH_2 -Protonen bedeutet dies eine Summe von 0,36 ($0,06 T = 2 \times (0,14 - 0,07$ Leucin (α -geb.) – $0,04$ Leucin (ϵ -geb.) plus $0,3 = 2 \times L_\alpha$), die wiederum nicht der gefundenen Summe von 0,58 entspricht. Es wird deswegen angenommen, dass diese Struktur nicht vorliegt.

Falls die Leucin-Einheiten untereinander und nur auf terminale Lysineinheiten in α -Position gepropft vorliegen, beträgt L_α 0,15 und das Signal des Leucins liegt mit 0,07 darunter (0,04 terminale Einheiten in α -Position gepropft und 0,03 als Leucin in der Kette eingebaut). Die fehlenden 0,04 des Leucin-Signals liegen als terminale Einheiten vor und tauchen im Signal der terminalen freien α - NH_2 -Position auf (ca. 3,5 ppm), welches leider von nicht deuterierten Anteilen des CD_3OD überlagert wird. Für die ϵ - NH_2 - CH_2 -Protonen ergibt diese angenommene Struktur dann 0,58 (**T** zu L_α durch Leucin $0,08 (0,04 \times 2) + L_\alpha 0,3 (0,15 \times 2) + T 0,2$

(0,10*2)). Das entspricht dem in **Abb. 3.3.12** gefundenen Signal bei 2,9 ppm und scheint daher die vorliegende Struktur des PLcL mit 31 Gew. % Leucin am besten zu beschreiben. Interessanterweise bindet das Leucin bevorzugt an die α -NH₂-Gruppen an. Wahrscheinlich ist in diesem Fall die Ähnlichkeit der chemischen Struktur des Leucins zur α -NH₂-Gruppe des Lysins für die Bevorzugung entscheidend.

Als nächstes lässt sich dann der DB entsprechend nach **Gl. 3.3.2** ($DB=2D/2D+L$) zu 0,3 ermitteln. Dieser Wert ist 6,3 % geringer als bei dem rein aus Lysin hergestellten MWPL (DB 0,32 nach **Gl. 3.3.2**). Die Abweichung ist akzeptabel, weil das Hauptaugenmerk auf der Chloroform-Löslichkeit liegt. Unter Annahme einer „Grundeinheit“ von 10 kDa für das Molekulargewicht des PLcLs, kann ein Vergleich des Aufbaus mit MWPL durchgeführt werden. Dafür wurden die zusätzlichen Leucin-Einheiten anteilig von den 10 kDa berücksichtigt. Bei 10.000 g/mol Molekulargewicht würde die Struktur aus 54 Lysineinheiten (69 Gew.%) und 27 Leucineinheiten (31 Gew.%) bestehen. In **Tab. 3.3.9** ist dargestellt, wie sich die 54 Lysineinheiten und die 27 Leucineinheiten auf die Struktur verteilen würden.

Tab. 3.3.9: Prozentualer Anteil der gebundenen L-Lysin-Einheiten erhalten durch Mikrowellen assistierte Polymerisation von L-Lysin (MWPL) und Copolymerisation von 30 Gew.% Leucin mit Lysin (PLcL) und der dementsprechend nach **Gl. 3.3.2** aus ¹H-NMR-Spektren in CD₃OD und im Falle von MWPL in D₂O (pH = 2) berechnete $DB= 2D/2D+L$. In Klammern die Anzahl der Lysin-Einheiten per GPC für MWPL. Für PLcL wurde ein ähnliches Molekulargewicht für den Polylysinanteil angenommen.

Struktureinheit	MWPL (69)	PLcL (54)
D ^a	0,16 (11)	0,14 (8)
T (= D)	0,16 (11)	0,14 (8)
L _α ^a	0,17 (12)	0,15 (8)
berechnet L _ε ^b	0,51 (35)	0,57 (30)
DB	0,32	0,30
Leucin	an T α -NH ₂	0,36 (10)
in PLcL	eingebaut ^c	0,28 (9)
(27)	an Leucin T	0,36 (10)

^a Per ¹H-NMR Spektrum (CD₃OD) bestimmt.

^b Per ¹H-NMR Spektrum (D₂O, pH 2) bestimmt.

^c Liegt zwischen Leucin eingebaut vor.

Es zeigt sich, dass der niedrigere DB von 0,3 und die 31 Gew. % Leucin sich in drei Lysin-Endgruppen weniger niederschlagen. 10 Einheiten des Leucins binden bevorzugt an α -NH₂-Gruppen terminaler Lysineinheiten an. 7 Einheiten des

Leucins treten als Wiederholungseinheiten in einer Leucinkette auf. Die letzten 10 Einheiten des Leucin befinden sich als terminale Einheiten am Ende der Leucinkette. Falls die Leucineinheiten aneinander gekettet als Endgruppen eines verzweigten Polylysinkerns auftreten, handelt es sich um Ketten aus 3 Leucineinheiten, siehe **Abb. 3.3.17**. Jede 4te Kette besteht jedoch nur aus 2 Leucineinheiten.

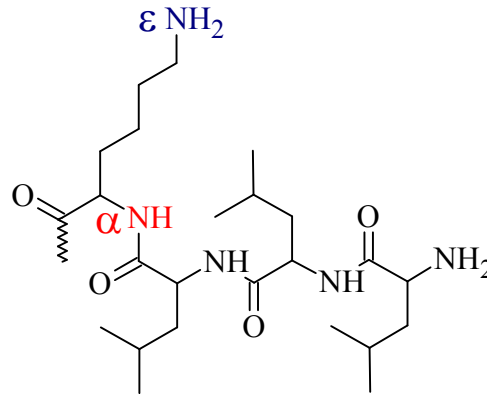


Abb. 3.3.17: Schematische Darstellung einer terminalen Lysin-Einheit, an die in α -NH₂-Position eine Dreierkette aus Leucin gebunden ist. 7 solcher Ketten liegen im PLcL-Modell bei 10 kDa vor.

Der Umstand, dass nach diesem Modell 10 terminale α -NH₂-Gruppen mit dem Leucin terminiert vorliegen, nach der Berechnung jedoch nur 8 Einheiten vorhanden sein können, scheint auf den ersten Blick auf einer falschen Berechnung zu fußen. Unter der Berücksichtigung der Abschätzung, die gemacht wurden, gibt dieses Model ein recht realistisches Bild, wie PLcL strukturell vorliegen könnte. Zudem erklärt dieses Model, warum das PLcL eine CHCl₃-Löslichkeit aufweist. Die Leucinkette hydrophobisiert scheinbar das Polylysin ähnlich wie die Hexadekylketten der Fettsäurechlorid- oder Glycidylhexadekylether funktionalisierten Polylysine. In Folge wurde die Aufnahmefähigkeit der PLcL-Nanocontainer durch Bestimmung ihrer Beladungskapazität für Farbstoffe untersucht.

3.3.2.3 Beladungskapazität des Poly-Lysin-co-Leucin in Chloroform

Das PLcL mit 31 Gew. % Leucin besitzt einen Verzweigungsgrad, der dem des MWPL hinreichend gleicht und dem einer hoch verzweigten Struktur entspricht. Da PLcL durch eine einfache Syntheseroute zugänglich und auch ohne weitere

Funktionalisierung zu 100% in Chloroform löslich ist, wurde im Weiteren die Qualität des PLcLs als Wirt für die Einkapselung von Gastmolekülen untersucht.

Es stellte sich die Frage, ob das PLcL den gezeigten amphiphilen Charakter des hydrophob funktionalisierten TPL oder MWPL mit einem hydrophilen, aminhaltigen Kern als Wirt aufweist. Gleichzeitig wird sich zeigen, ob die Hydrophobisierung durch die Leucin-Einheiten der hydrophoben, Chloroform löslichen Schale aus Glycidylhexadecylether (GHE als Zusatz) oder Poly(ethylenglykol)-Monomethylether (PEG als Zusatz) in der Stabilisation von Gastmolekülen entspricht. Zu diesem Zweck wurde die Einkapselung von verschiedenen wasserlöslichen, polaren Farbstoffen, deren chemische Strukturen in **Abb. 3.3.18** dargestellt sind, untersucht.

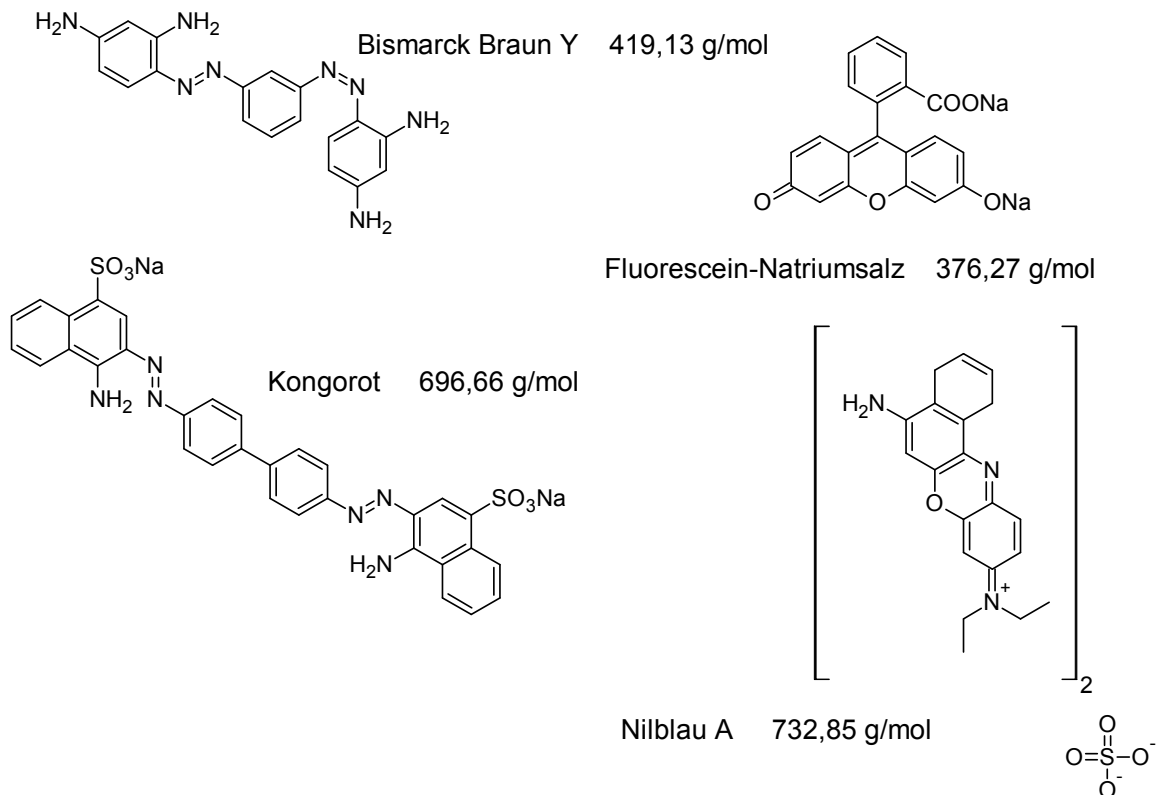


Abb. 3.3.18: Verschieden polare, wasserlösliche Farbstoffe, die für die Bestimmung der Beladungskapazität der PLcL eingesetzt wurden.

Das Maß für die Beladung der verzweigten Systeme ist die Beladungskapazität (BK). Sie gibt an, wie viele Gastmoleküle in die Wirtmatrix eingekapselt werden können. Bestimmt werden kann die Beladungskapazität durch „solid uptake“-Versuche. Hierbei wird zu einer Lösung des Polymers in Chloroform der Farbstoff im Überschuss als Pulver zugegeben und nach 24 h Durchmischung werden die nicht eingekapselten Farbstoffreste durch Filtration per PTFE-Filter (0,45 μm Ø)

abgetrennt. Die erhaltene Konzentration des Farbstoffs wurde dann per UV/VIS durch Kalibrierung mit einer Verdünnungsreihe des Farbstoffs in wässriger Lösung quantifiziert. Gleichzeitig wurde die Löslichkeit des Farbstoffs in reinem Chloroform bestimmt und dieser Kontrollwert von der Beladung subtrahiert. In **Tab. 3.3.10** sind die dementsprechenden erhaltenen Werte für die verschiedenen BKs dargestellt und in **Abb. 3.3.19** die Beladung mit Farbstoff für PLcL abgebildet.



Abb. 3.3.19: Lösung verschiedener Farbstoffe (Bismarck Braun Y, Nilblau A und Fluorescein-Natriumsalz, von links nach rechts) in einer PLcL-Lösung in CHCl_3 (20 mg/mL) nach 24h Schütteln.

Tab. 3.3.10: Beladungskapazität von PLcL (Lysingehalt 69.9 Gew. %, 10 kDa) im Vergleich zu GHE-TPL (34 kDa) und GHE-MWPL (33.1 kDa). Sie wurde als Mol Farbstoff/ Mol Träger bestimmt per UV/VIS. Die Konzentration des Farbstoffs im reinen CHCl_3 wird in mmol/L angegeben.

Farbstoff	GHE-TPL	GHE-MWPL	PLcL	CHCl_3 [mmol/L]
Nilblau A (635 nm)	n.b.	0,37	0,31	0
Fluorescein-Natriumsalz (491 nm)	3,4 ^a	0,07	0,05	0
Bismarck Braun Y (442 nm)	n.b.	0,12	0,63	0,001
Kongorot (515 nm)	0,02 ^a	0,014	0,026	0

^a Bestimmt von Ho^[215].

Bei der Auswahl der Farbstoffe wurde auf verschiedene Gesichtspunkte Wert gelegt. Um eine Vergleichbarkeit mit dem von Ho synthetisierten, thermischen Polylysin und weiteren, von Haag et al.^{[229],[208],[230]} synthetisierten, PEGylierten Polyethylenimininen (mPEG-g-PEI) zu gewährleisten, wurde Kongorot und das Fluorescein-Natriumsalz ausgewählt. Kongorot hat sich bei den genannten früheren Uptake-Experimenten als schwer einkapselbarer, hydrophiler Farbstoff erwiesen. Der zweite Farbstoff Fluorescein-Natriumsalz stellt einen anionischen, hydrophilen Farbstoff dar, welcher gut in die bekannten TPL-Derivate eingelagert

werden kann und so eine zweite Möglichkeit des qualitativen Vergleichs des BK von PLcL und GHE-MWPL bietet. Mit dem kationischen Farbstoff Nilblau A und dem Aminhaltigen Kation Bismarck Brown Y * 2 HCl wurden 2 zusätzliche Farbstoffe mit ähnlichem Molekulargewicht, aber entgegengesetzter Ladung wie das Fluorescein-Natriumsalz untersucht.

Für das GHE-MWPL liegt der BK für Kongorot mit 0,014 um 30 % niedriger als für das GHE-TPL (0,02). Als Erklärung hierfür kann der geringere DB herangezogen werden, der im Fall des MWPL um 46 % geringer ist als der des TPL (0,3 im Vergleich zu 0,54). Dies bedeutet eine weniger dichte Schale auf Grund der geringeren Anzahl an terminalen Aminogruppen, die durch den Glycidylhexadecylether (GHE) hydrophobisiert werden können.

Interessanterweise kann im Vergleich dazu in PLcL bei ähnlichem DB eine 30 % höhere Menge Kongorot eingelagert werden (BK mit 0,026). Der Grund hierfür könnte in der Struktur der hydrophoben Schale des PLcLs begründet sein. Anscheinend stabilisiert die hydrophobe Amidstruktur des Leucins im PLcL das Kongorot besser als die rein hydrophobe Alkylkette des GHE-TPL. Noch deutlicher ist die bessere Stabilisierung des PLcLs im Vergleich zu GHE-MWPL. Fast die doppelte Anzahl an Kongorot kann darin solvatisiert werden.

Bei der Einlagerung von Fluorescein-Natriumsalz zeigt sich, dass der BK mit 0,05 für PLcL der niedrigste ist. Durch die Funktionalisierung des MWPL oder TPL mit GHE werden BKs von 0,07 für GHE-MWPL und 3,4 für GHE-TPL erhalten. Der DB scheint hierbei die Einlagerung maßgeblich zu steuern. So führt die hyperverzweigte Struktur im Vergleich zu GHE-MWPL zu einer 50-fachen Erhöhung der Einlagerung.

Der BK von Nilblau ist mit 0,37 für GHE-MWPL um 16 % größer im Vergleich zu PLcL mit 0,31. Anscheinend wird der Farbstoff durch die hydrophobe Alkylschale des GHE besser im Kern stabilisiert. Im Gegensatz dazu wird der Aminogruppenhaltige Farbstoff Bismarckbraun Y mehr als 5-fach bevorzugt im PLcL eingelagert als im GHE-MWPL. Das ist überraschend, da Bismarckbraun Y als 2-faches Hydrochlorid einen schwach sauren Charakter besitzt (pK_s von 5) und daher eine bevorzugte Protonierung der stärkeren Base des sekundärenamins im GHE-MWPL erwartet wurde.

Insgesamt zeigt sich, dass PLcL geeignet ist, als Wirt Gastmoleküle aufzunehmen. PLcL weist bei schnellerer Präparation BK s auf, die denen des GHE-MWPL entsprechen. Im Vergleich zu dem hyperverzweigten GHE-TPL fallen die BK s im Fall des Fluorescein-Natriums geringer aus. Im Weiteren wurde untersucht inwieweit durch Funktionalisierung des PLcL-Kerns, die BK s erhöht werden können

3.3.3 Einleitung - Wirt-Gast-Systeme durch Poly(2-R-oxazolin)

Im Vergleich zu den PEGylierten TPLs von Ho (BK 0,3)^[215] und den in der Literatur beschriebenen PEGylierten PEI Systemen (BK 0,66)^[229] fällt auf, dass diese Strukturen mit dem aufgepfropften PEG eine deutlich erhöhte BK für Kongorot besitzen. Eine weitere Polymerklasse mit ähnlichen Eigenschaften wie PEGs, stellen die Poly(2-R-oxazoline) PROx dar. Darin steht R für verschiedene Restgruppen. PROx können einfach lebend kationisch, Ring-öffnend mittels Mikrowellen-assistierter Polymerisation dargestellt werden^{[231],[232]}.

PROx bieten eine Alternative zu PEG^[233], die durch Auswahl des Monomers mit dem geeigneten Rest eine Vielzahl von Eigenschaften bieten. So sind zum Beispiel Poly-2-Methyloxazolin (PMeOx) und Poly-2-Ethyloxazolin (PEtOx) neben CHCl₃ auch in H₂O löslich, während Poly-2-iso-Propyloxazolin (PiPrOx) bereits eine LCST von 36° C aufweist und PROx mit größeren Restgruppen, wie Poly-2-Phenyloxazolin (PPhOx) oder Poly-2-Butyloxazolin (PBuOx) zu hydrophob sind und nur noch eine Löslichkeit in MeOH oder THF aufweisen. Zusätzlich können durch Variation des Initiators sowie des Terminierungsmittels beliebige Funktionen in die PROx eingeführt sowie telechele Strukturen erhalten werden^{[218],[234],[235],[220],[236]}. Das Temperaturverhalten, wie zum Beispiel die Glasübergangstemperatur T_G, ist ein weiterer Aspekt, der durch die verschiedenen Monomere eingestellt werden kann. Während zum Beispiel der T_G von PBuOx bei 18° C liegt, steigt er in Richtung des teilkristallinen PPhOx auf über 107° C an^{[237],[238]}.

Auch durch die Art der Reaktionsführung bieten PROx ein breites Spektrum an strukturierten Polymeren. Neben linearen und verschiedenen Di.- und Terblöcken konnten bereits unterschiedliche Strukturen auf diese Weise mittels PROx synthetisiert werden^[239]. Angewandt werden kann die Darstellung von Di.- oder

Triblockcopolymeren für die Einkapslung von Wirkstoffen in Polymermizellen. 2003 konnten Lee et al.^[240] erstmals die Befähigung von PEtOx-*b*-Poly(ϵ -caprolacton) als mizellärer Träger für Paclitaxel aufzeigen. 2005 konnte von Wang et al.^[241] die mizelläre Aufnahme von Doxorubicin in PLLA-PEtOx-PLLA nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten 2006 Meier et al.^[242] die Aufnahme von Sulforhodamin B durch Mizellen bestehend aus PMeOx-PDMS-PMeOx in Wasser. Außerdem konnten 2011 von Milonaki et al.^[243] gezeigt werden, dass auch mittels Gradienten-Copolymeren wie PMeOx-*grad*-PPhOx die Einkapslung des hydrophoben Indomethacin in wässriger Umgebung durch Mizellenausbildung möglich ist.

Durch die schon erwähnte Auswahl des Initiators lassen sich, neben telechelen Polymeren ^{[244],[239]}, unter anderem mittels multifunktionalen Initiatoren durch *grafting-from* Verfahren verschieden 3-4-armige^[245] oder höherarmige Sternpolymere, „Fliegenpolymere“^[246], Kammpolymere oder „molekular brushes“ bei höherer Pfropfdichte herstellen^{[247],[248]}. Als Basis für die Ausbildung von PROx-Ketten können dafür auch tosylierte Polysaccharide angewendet werden. Dies wurde von Kobayashi et al.^[249] 1988 durchgeführt. Die Arme werden dementsprechend vom Initiator aus der Mitte heraus gestartet und werden aus PROx dargestellt. Mit diesem Prinzip des *grafting-from* bauten Adeli et al.^[250], ausgehend von tosyliertem β -Cyclodextrin, per ROMP Blockcopolymer-Arme aus Polylactid.- und PEtOx-Blöcken auf.

Eine weitere Methode zum Aufbau von PROx-Seitenketten mit Heteropolymer-Rückgrat, stellt das *grafting-through* Verfahren dar. Hierbei werden in der Regel die PROx mit funktionalen Acrylat- oder Styrolgruppen terminiert und in einem zweiten Schritt die gewünschte Struktur ausgehend von diesen Endgruppen aufgebaut^{[251],[252],[253],[254]}.

Des Weiteren ist der Aufbau von Bürsten-Strukturen durch *grafting-onto* Methodik möglich. So können zum Beispiel auf lineare Polylysine^{[255],[256]}, Polyacrylsäure^[257] oder Poly- ϵ -caprolactone^[258] PMeOx und/oder PEtOx mittels unterstützenden Reagenzien aufgepfropft werden. Dies wird auch von Akiyoshi et al.^[259] beim „*grafting-onto*“ von OH-terminiertem PiPrOx auf die Hydroxylgruppen des Polysaccharids Pullulan durch Aktivierung per 1,1-Carbidiimidazole praktiziert.

Auch per Huisgen Click-Chemie^[260] lassen sich so Cyclodextrine mit PROx funktionalisieren.

Anwendung als Wirt-Gast-System findet diese Darstellungstechnik 2012^[258] in der Einlagerung von hydrophoben Pyren in wässriger Lösung durch Poly(ϵ -caprolacton)-*graft*-poly(2-methyloxazolin). Außerdem ermöglichten von Schubert et al.^[261] via Huisgen-Clickchemie mit PEtOx funktionalisierte sternförmige Copolymere die Einkapselung des hydrophoben Farbstoffs Fett Braun RR in Wasser.

Eine letzte Methode der Präparation von Graftcopolymeren mit PROx stellt das Terminieren der Poly-R-Oxazolinium-Ketten beim *grafting-to* mit den nucleophilen Gruppen eines Makromoleküls dar, wie zum Beispiel erstmals gezeigt von Okada et al.^[262] die OH-Gruppen von teilweise deactetylierten Chitins in DMF. Zur Anwendung als Nanocontainer kamen diese Systeme erstmals für die Einkapselung von Katalase gefolgt von dem Umsatz von H₂O₂ in CHCl₃^[263]. Durch *grafting-to* verschiedener PMeOx-*b*-PPhOx und PMeOx-*b*-PBuOx Blockcopolymere konnten Okada et al 1999 außerdem auch verschiedene hydrophobe Substanzen (Pyren, Anilinophthalen-8-sulfonat) einkapseln^[264]. Auf diese Weise wurden von Halacheva et al.^[265] Kammpolymere mit linearem Polyethylenimin-Kern (PEI) und PEtOx-Seitenketten in Acetonitril dargestellt. Wie bei der Darstellung von Sternpolymeren ausgehend von einem dendritischen Kern erster Generation von Polypropylenimine (PPI)^[266], wird hier durch End-Capping der freien Aminogruppen PROx aufgepfropft.

3.3.3.1 Grafting-to von PROx auf PLcL für Core-Shell-Systeme

Die CHCl₃ Löslichkeit des PLcL, bei gleichzeitiger Anwesenheit von terminalen, unfunktionalisierten Aminogruppen auf der Aussenhülle, bietet im Gegensatz zu GHE-MWPL die Möglichkeit des direkten *grafting-to* von diversen PROx, dargestellt in **Abb. 3.3.20**

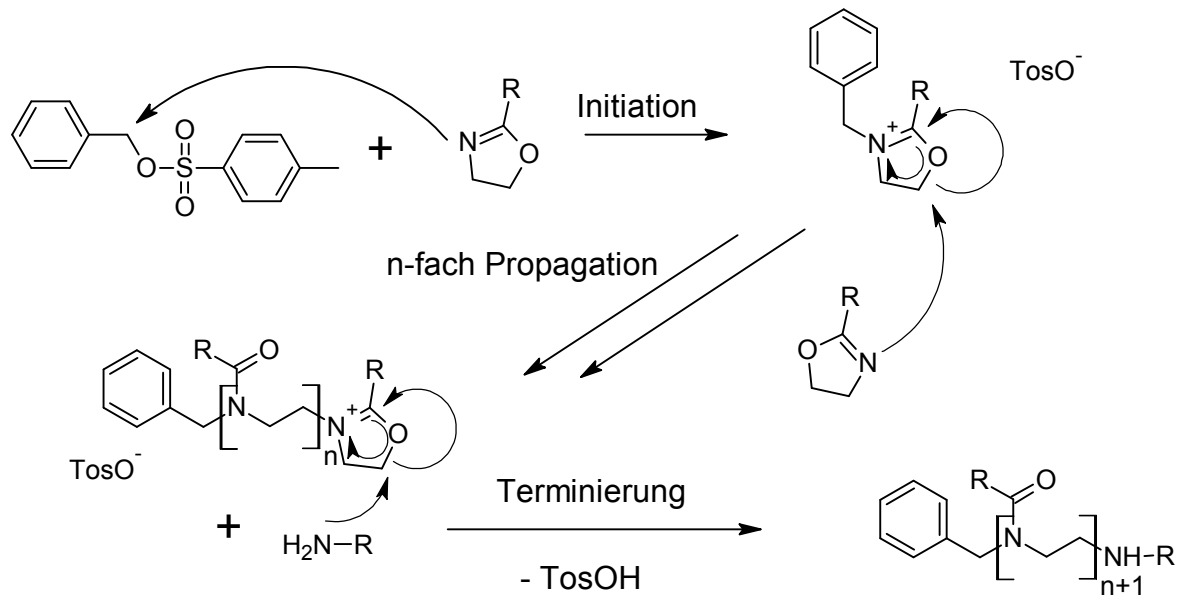


Abb. 3.3.20: Schematische Darstellung der lebenden, kationischen Mikrowellen-assistierten Polymerisation von Poly(2-R-Oxazolin) PROx mitsamt der Terminierung durch ein Amin.

Durch das Aufpfropfen von PMeOx wurde angestrebt den hydrophoben PLcL-Kern zusätzlich mit einer hydrophilen Schale zu umhüllen, um somit hydrophobe Stoffe in den Kern einschließen zu können. Außerdem stellt die immer noch in CHCl_3 lösliche PMeOx-Hülle eine Alternative zur PEG-Hülle dar.

Bei den weiteren *grafting-to* Polymeren PBUx und PPhOx handelt es sich um hydrophobe Modifizierungen, die dem PLcL im Einsatz als Matrix für Freisetzungen in wässriger Umgebung die nötige Hydrophobizität geben sollen, die für eine stabile Beschichtung notwendig ist. Auf diese Weise sollen Leaching der eingekapselten Stoffe oder Zersetzung der Filme durch die erheblichen Wechselwirkungen des PLcLs mit Wasser minimiert werden. Um die Freisetzung nicht willkürlich sondern gezielt durch Temperatur-Triggerung zu steuern, wurde zusätzlich als zweites Auswahlkriterium für die hydrophoben PROx das Temperaturverhalten berücksichtigt. Im Fall von PBUx handelt es sich um ein System, das sich durch seine Glasübergangstemperatur T_g (18 °C ^[238]) als Temperatur-responsive Schale eignet und für ein Freisetzungssystem im Bereich der Körpertemperatur eine beschleunigte Freisetzung zeigen sollte. Im Gegensatz dazu zeichnet sich das Vergleichssystem mit PPhOx auf dem PLcL als Hülle durch einen T_g von 107 °C aus^[237]. PPhOx modifizierte Core-Shell-Systeme sollten

dementsprechend eine kaum merkliche Änderung des Freisetzungsprofils bei Körpertemperatur zeigen.

Der Einfluss der Polymerkettenlängen auf den Aufbau und die Beschaffenheit der PROx-Schale wurde mithilfe von unterschiedlichen PBUx und PMeOx ($DP_{\text{set}} = 20$ und 40) untersucht. Dafür wurden die verschiedenen PROx unterschiedlicher Kettenlängen in trockenem CHCl_3 unter Argon und Überdruck bei 100 °C (PMeOx), 130 °C (PBUx) und 160 °C (PPhOx) mittels Mikrowelle synthetisiert. Als Initiator wurden zwei verschiedene Tosylate eingesetzt. Für die hydrophilen PMeOx wurde Methyltosylat zur Initiation eingesetzt, dessen zusätzliche Methylgruppe für das PMeOx nur eine schwache Hydrophobisierung darstellt. Für die hydrophoben Polymere PBUx und PPhOx wurde Benzyltosylat eingesetzt. Dadurch wird am Anfang der PROx-Kette eine Benzyl-Gruppe eingeführt. Ein Teil der Probe wurde mit 0,5 M KOH/MeOH OH-terminiert, um als Precursor für die Bestimmung der Kettenlänge des Polymers per $^1\text{H-NMR}$ und GPC zu dienen. Der Rest der Poly-R-Oxazolinium-Ketten wurde mit PLcL unter Argon versetzt und unter Rühren 24 h auf 50 °C temperiert.

In vorangegangenen Arbeiten^{[267],[268],[236]} hat es sich beim Terminierungsschritt bewährt, die entsprechenden Amine mit einem vielfachen Überschuss einzusetzen. So konnte gewährleistet werden, dass keine Dimerisierung eintritt und das Polymer bestmöglich terminiert wird. Da in diesem Fall der Fokus auf einem möglichst vollständigen *grafting-to* an das PLcL liegt, wird dieses Verhältnis nicht eingehalten. Es wird im Gegenteil darauf geachtet, dass zumindest für die terminalen Aminogruppen des PLcL ein Überschuss an zu terminierenden Poly-R-Oxazolinium-Ketten vorliegt.

Da das PLcL ca. 16 terminale Aminogruppen (8 terminale Einheiten **T**) besitzt, wurde dementsprechend ein 1,4-facher Überschuss an PROx bezogen auf **T** eingesetzt. Der Überschuss würde für das *grafting-to* von PROx auf 25 Aminogruppen der insgesamt mit den linearen Einheiten (L_α und L_ϵ) 54 vorliegenden Aminogruppen des PLcL ausreichen. Es können daher maximal 46 % der Aminogruppen funktionalisiert werden. Nach der 48 h Terminierung wurde das Produkt gegen Methanol dialysiert (MWCO 2000 g/mol) und die Produkte im Vakuum eingeeengt. Der Precursor wurde analog dazu durch Dialyse in MeOH aufgereinigt und per $^1\text{H-NMR}$ sowie GPC analysiert.

3.3.3.2 Strukturanalytik der PLcL-*g*-PROx

Um Aussagen über die entstandenen Größen, Anteile der Modifizierung und auch die Beladungskapazität der Graft-Copolymere treffen zu können, ist es wichtig die Precursor der aufgepfropften PROx genau zu analysieren. Im Fall der von Benzyltosylat initiierten Systeme wurde die Analyse durch die benzylständigen Protonen des Benzylrestes des Initiators bei 4,4-4,7 ppm im Vergleich zum Integral der Protonen des Polymerrückgrats (ca. 3,5 ppm) per $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 und CD_3OD versucht, siehe **Abb. 3.3.21**.

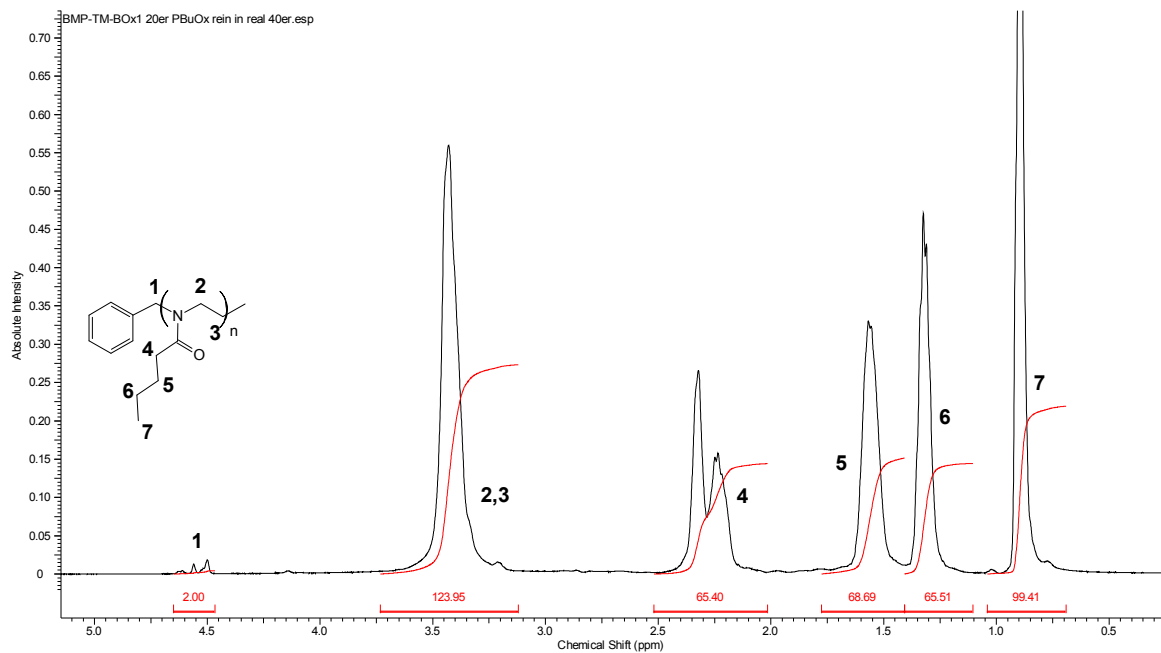


Abb. 3.3.21: $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 von durch Benzyltosylat initiiertem $\text{PBuOx}_{5,3}$. Bei 4,5 – 4,6 ppm liegen die Protonen der Benzylgruppe (2H). In Kombination mit dem Integral des PBuOx -Rückgrat bei ca. 3,5 ppm (4H) kann die Länge des PBuOx berechnet werden.

Zusätzlich ist in **Abb. 3.3.22** ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des OH-terminierten $\text{PMeOx}_{3,6}$ abgebildet. Aus dem Integral-Verhältnis des Initiatorsignals (3,0 ppm, 3H) zu dem Rückgrat-Signal des PMeOx (ca. 3,4 ppm, 4H) ergibt sich nach Normierung durch 4, Protonen im PMeOx -Rückgrat, und 3, Protonen des Starters, ein Verhältnis von Startersignal zu Wiederholungseinheit von 0,02 zu 1 oder besser 1 zu 50.

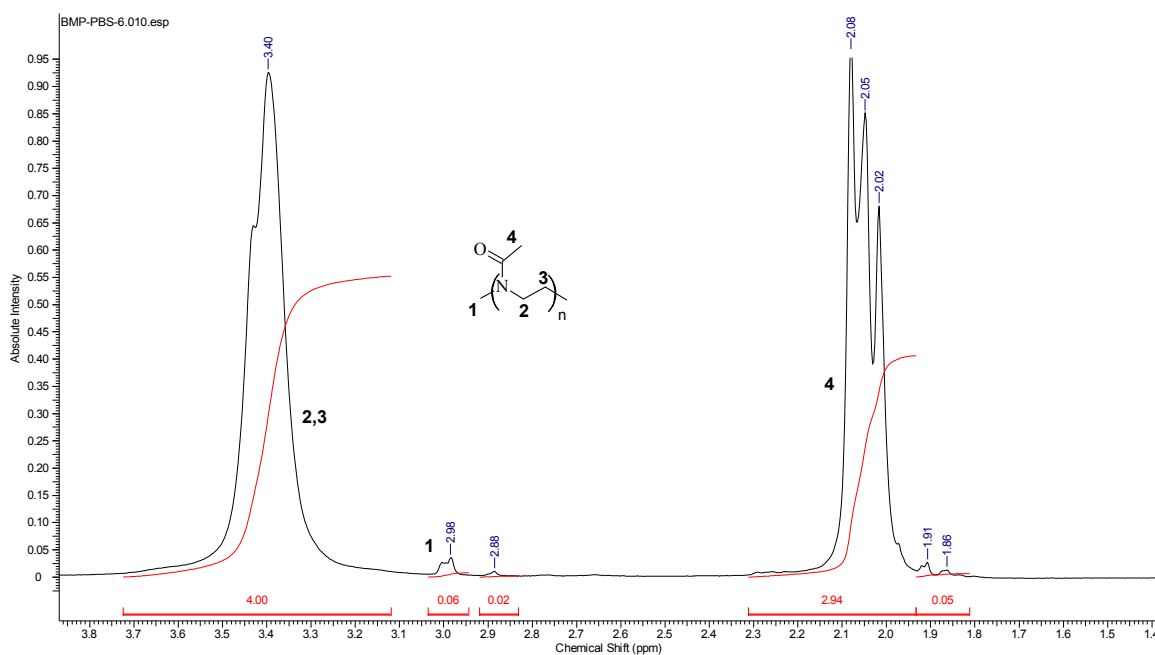


Abb. 3.3.22: $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 von durch Methyltosylat initiiertem $\text{PMeOx}_{3,6}$. Bei ca. 3,0 ppm liegen die Protonen der Methylgruppe (3H) des Initiators. In Kombination mit dem Integral des PMeOx -Rückgrat bei ca. 3,4 ppm (4H) kann aus dem Verhältnis der beiden die Länge des PMeOx berechnet werden.

Die so erhaltenen Ergebnisse (vergleiche **Tab. 3.3.11**) weichen deutlich von den erwarteten Molmassen ab. Deswegen wurde M_n für alle PROx durch GPC-Messungen in aufgesalztem DMF (0,1 M) bestimmt, um entweder die wahren Polymergrößen zu bestimmen oder eben die starken Abweichungen zu bestätigen (siehe **Tab. 3.3.11**).

Tabelle 3.3.11: M_n bestimmt per $^1\text{H-NMR}$ und GPC.

Polymer	anvisiert	DP_{NMR}	M_n GPC	PDI GPC
PBuOx	2790 (20er)	31	2609 (18)	1,26
PBuOx	5334 (40er)	50	5130 (38)	1,19
PPhOx	3190 (20er)	50	3092 (19)	1,49
PMeOx	1888 (20er)	27	1800 (18)	1,31
PMeOx	3590 (40er)	50	3140 (35)	1,3

Es zeigt sich, dass die GPC Ergebnisse stärker mit den anvisierten Polymergrößen übereinstimmen. Als Grund für die Abweichungen der $^1\text{H-NMR}$ Messungen wird angenommen, dass die benzyliischen Endgruppen (PBuOx) und die Methylgruppe (PMeOx, PPhOx) zu einem Anteil im Inneren des Polymerknäuels vorliegen und damit im NMR nicht auftauchen, da sie nicht perfekt solvatisiert vorliegen. Da bei den GPC Messungen nur die hydrodynamischen Durchmesser des Polymerknäuels des PROx mit dem des Polystyrol-Standards verglichen werden, hat das „Abtauchen“ der benzyliischen Startergruppe keinen

Einfluss auf die Kettenlänge. Nachdem die Länge der verschiedenen PROx-Arme per GPC definiert werden konnte, ist es wichtig, das Einbauverhältnis des PLcL in die verschiedenen Graft-Polymere zu quantifizieren.

Durch das grafting-to des PROx auf das PLcL treten keine neuen Signale im ^1H -NMR-Spektrum auf. Deswegen konnte die Anzahl der aufgepfropften PROx-Ketten nicht bestimmt werden. Stattdessen wurde das Verhältnis des PROx zu PLcL analysiert. Im Fall von PPhOx ist die Bestimmung des Einbauverhältnis sehr gut per ^1H -NMR Analytik in CHCl_3 möglich, da sowohl die Signale der Methylgruppen des Leucins (6H, 0,75 ppm) als auch das Signal des Rückgrats beider Komponenten bei 1,0-2,0 ppm (6 H, Lysin; 3 H Leucin) neben den Signalen des PPhOx-Rückgrats bei 2,75-4,0 ppm (4H) frei und nicht überlagert vorliegen, siehe **Abb. 3.3.23**.

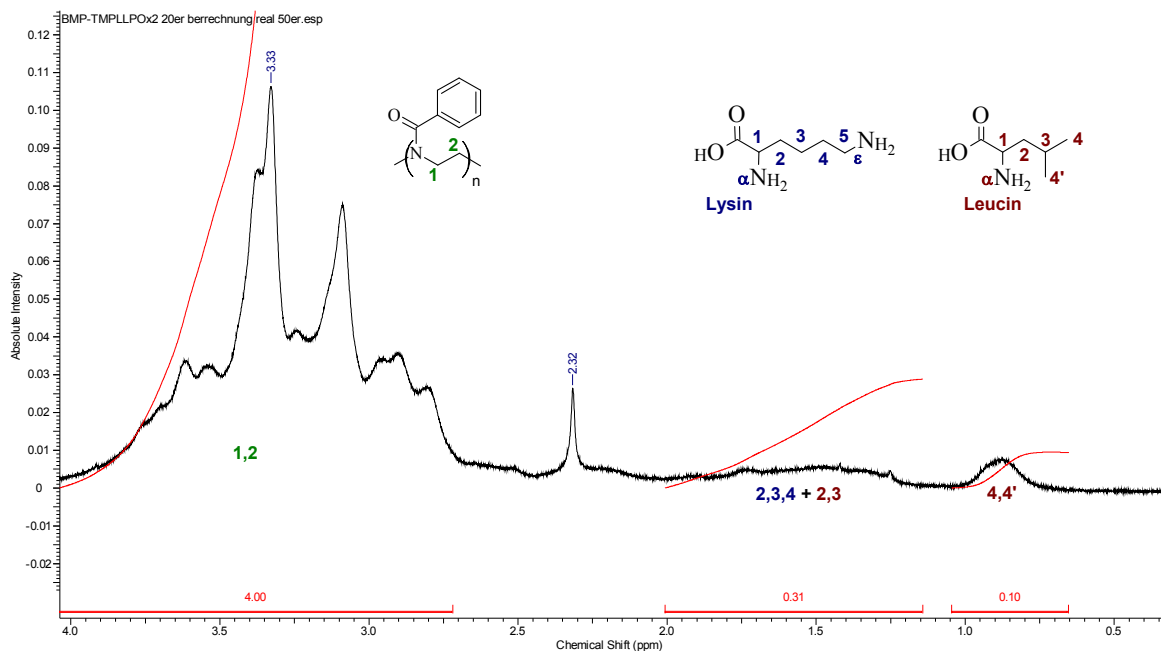


Abb. 3.3.23: ^1H -NMR in CDCl_3 von durch Benzyltosylat initiiertem $\text{PMeOx}_{3,6}$. Bei ca. 3,0 ppm liegen die Protonen der Methylgruppe (3H) des Initiators. In Kombination mit dem Integral des PBUx-Rückgrat bei ca. 3,4 ppm (4H) kann die Länge des PMeOx berechnet werden.

Aus dem bekannten Verhältnis des Rückgratsignals des PLcL im Vergleich zum Rückgrat-Signal des PPhOx lässt sich der Anteil an PLcL bestimmen, siehe **Gleichung 3.3.4**. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind in **Tab. 3.3.12** dargestellt.

Gleichung 3.3.4: Berechnung der Gew. % des PLcL im Propfcopolymer aus dem ^1H -NMR. Dafür wird das Integral des PLcL-Rückgrats bei 1,0-2,0 ppm und das Rückgratsignal des PMeOx (ca. 3,4 ppm) oder PPhOx (2,7- 4 ppm) benötigt. Wichtig sind auch die Molekulargewichte der Wiederholungseinheiten $M_{n,\text{PLcL}} = 128,2 \text{ g/mol}$ $M_{n,\text{MeOx}} = 85 \text{ g/mol}$ und $M_{n,\text{PhOx}} = 147,2 \text{ g/mol}$.

Gew. % PLcL

$$= \frac{(\text{Integral PLcL Rückgrat}/9 \text{ H}) * M_n (\text{Wdh. - Einheit})}{(\text{Integral PROx Rückgrat}/4 \text{ H}) * M_n (\text{Wdh. - Einheit})} * 100$$

Im Fall des PBUx werden bei der ^1H -NMR Analytik die Integrale des PLcL durch die Signale der terminalen Methylgruppe des PBUx (3H, 0,75 ppm) sowie der Methylenprotonen des PBUx (2*2H; 1,3ppm und 1,6 ppm) überlagert. Da diese Protonen in einem extremen Überschuss im Verhältnis zu den Protonen des PLcL vorliegen, ergibt sich bei Subtraktion des Integrals dieser Protonen vom resultierenden Gesamtpeak kein realistischer Wert.

Da PLcL eine ausgeprägte Gelbfärbung besitzt, die die PROx kaum aufweisen, bieten sich UV/VIS Messungen für die Bestimmung des PLcL-Gehalts im PLcL-g-PROx an. Dafür wurden die Extinktionskoeffizienten des reinen PLcL bei einer Wellenlänge von $\lambda = 491 \text{ nm}$ bestimmt. Abzüglich der Absorption der verschiedenen PROx, kann so der Anteil an PLcL ermittelt werden (**Tab. 3.3.12**).

Tabelle 3.3.12: PLcL-Gehalt im jeweiligen Graft-Copolymer nach Ansatz und Aufreinigung sowie das resultierende Verhältnis PROx zu PLcL.

Polymer	Im Ansatz [Gew. %]	PLcL gefunden [Gew. %]	Analytik	n PROx: n PLcL
PPhOx _{3,1}	11,1	3,9	^1H -NMR	94
PBUx _{2,6}	12,5	7,3 ^a	UV/VIS ^a	24,8
PBUx _{5,1}	7,5	9,3 ^a	UV/VIS ^a	31,5
PMeOx _{1,8}	21,2	8,3	^1H -NMR	61,4
PMeOx _{3,1}	11,2	4,2	^1H -NMR	72,5

^a Konzentration bestimmt per Lambert-Beer ($E=c*d*\epsilon$; $\epsilon_{\text{PLcL}} = 140.500 \text{ cm}^2/\text{mol}$)

Es zeigt sich, dass die Verhältnisse PLcL zu PROx deutlich von den theoretischen Zusammensetzungen abweichen. Außerdem weisen alle Graftcopolymerer Stoffmengenverhältnisse von PLcL zu PROx-Ketten auf, die eine vollständige Terminierung an die terminalen Aminogruppen bedeuten würden. Aufgrund dieser Ergebnisse kann keine Aussage über die Qualität des Graftings getroffen werden.

Deswegen wurde durch GPC-Messungen in aufgesalztem DMF (0,1 M, LiBr) untersucht, ob größere Graftcopolymere gebildet wurden. Dafür wurde sowohl der Precursor als auch das hergestellte Graftcopolymer in Konzentrationen von 2 mg/ml im Laufmittel für 24 h gelöst, filtriert (PTFE-Spritzenfilter 0,2 μ m) und gemessen. Die Vermessung des reinen PLcLs ergab bis auf einen deutlichen Druckanstieg keine sinnvollen Ergebnisse. In **Abb. 3.3.24** ist das PLcL-g-PBuOx_{2,6} entsprechende Eluogramm gegen das Molekulargewicht aufgetragen. Es tritt neben dem Signal des nicht gebundenen PBuOx_{2,6}-OH ein Peak von größerem Molekulargewicht auf.

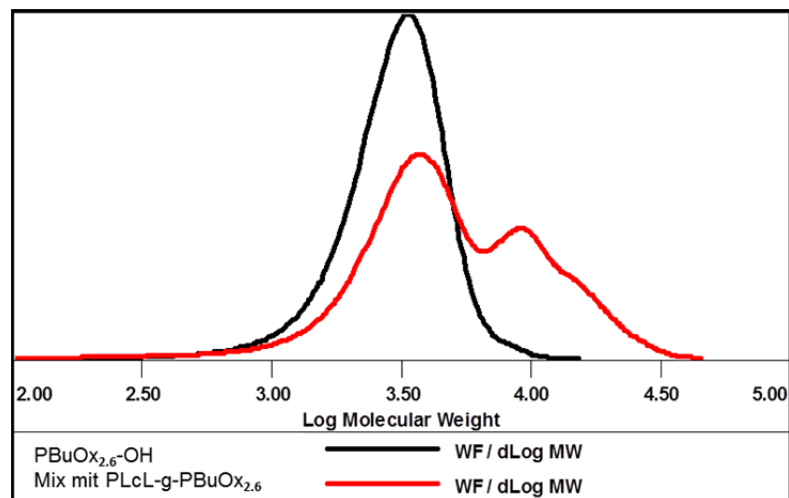


Abb. 3.3.24: Ergebnis der GPC-Messung des PLcL-g-PBuOx_{2,6} (rot) im Vergleich zum Precursor PBuOx_{2,6}-OH (schwarz). Die Messungen wurden in 0,1 M LiBr-haltigem DMF in der Konzentration 2 mg/ml durchgeführt.

Unter der Annahme, dass PBuOx und die anderen Polyoxazoline einen ähnlichen Brechungsindex besitzen, kann durch Dekonvolution des GPC-Signals in verschiedene Peaks die Fläche der verschiedenen Peaks integriert werden. Aus dem Verhältnis der Flächen zueinander kann das Verhältnis PLcL-PBuOx_{2,6} zu PBuOx_{2,6} berechnet werden. In **Abb. 3.3.25** ist das dekonvolutierte Signal des PLcL-g-PBuOx_{2,6} dargestellt.

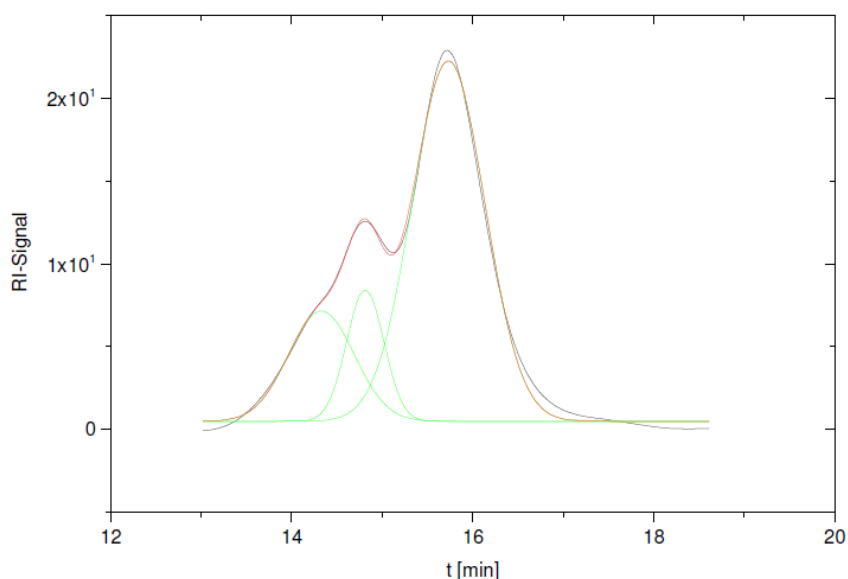


Abb. 3.3.25: Dekonvolution des GPC-Signals von PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}. Schwarz ist das gemessene Signal, rot, das aus der Addition der dekonvolvierten Flächen erhaltene Signal und grün, die verschiedenen nach der Gauss-Verteilungsfunktion dekonvolvierten Signale.

Wurden die Peakflächen ins Verhältnis gesetzt, kann durch Subtraktion des PLcL-Anteils vom Peak des PLcL-*g*-PROx das Verhältnis von gebundenen und ungebundenen PROx-Ketten zum Kern PLcL berechnet werden. Dieses Verhältnis gibt an wie viele PROx-Arme an das PLcL gebunden sind und wie hoch das Molekulargewicht des Graftcopolymer ist. In **Tabelle 3.3.13** sind die so erhaltenen Ergebnisse aufgetragen.

Tab. 3.3.13: Per Dekonvolution der GPC-Ergebnisse erhaltene Peakflächen-Verhältnisse des PLcL-*g*-PROx zu dem reinen PROx, die daraus berechneten Arme aus PROx pro PLcL und das resultierende Molekulargewicht.

Polymer	PLcL- <i>g</i> -PROx ^a	reines PROx ^a	PROx geb. ^b	n PROx [mol]	n PLcL [mol]	Anzahl PROx gebunden ^c	Mn [g/mol]
PBuOx _{2,6}	31,7	68,3	24,4	0,0093	0.0007	12.8	43397
PBuOx _{5,1}	33,4	66,6	24,1	0,0047	0.0009	5.0	35892
PPhOx _{3,1}	14,4	85,6	10	0,0032	0.0004	7.3	32965
PMeOx _{1,8}	27.1	72.9	22.9	0.013	0.0004	30.3	64524
PMeOx _{3,1}	28.4	71.6	24.2	0.008	0.0004	18.4	67619

^a Durch Dekonvolution erhaltene Peakflächen.

^b Peakfläche des gebundenen PROx abzüglich des PLcL.

^c Anzahl der PROx-Ketten gebunden an das PLcL

Es zeigt sich, dass die Anzahl an gebundenen PROx-Armen zwischen 5 pro PLcL (PBuOx_{5,1}) und 30 (PMeOx_{1,8}) variiert. Innerhalb der komplementären PROx-

Ketten wird eine Abnahme der Armanzahl bei Zunahme der Kettenlänge beobachtet: für PBUx von ca. 13 auf 5 (2600 g/mol auf 5100 g/mol) und bei PMeOx von 30 auf 18 (1800 g/mol auf 3100 g/mol). Nachdem das erfolgreiche Aufpfropfen der verschiedenen PROx auf den PLcL-Kern gezeigt werden konnte, wurde als nächstes versucht durch *grafting-onto* auf das MWPL, die Auswirkungen des Kerns auf die Eigenschaften des Graftcopolymers zu untersuchen, bevor Eigenschaften wie die Beladungskapazität und Freisetzungverhalten dieser Systeme untersucht wurden.

3.3.3.3 *Grafting-onto* von PMeOx_{4,3} auf MWPL

Neben dem *grafting-to* wurde als Möglichkeit der Funktionalisierung mit PROx das *grafting-onto* vorgestellt. In einem ersten Schritt wird dafür das PROx mit einem Nukleophil terminiert. Nach der Aktivierung der Endgruppe kann dann das PROx auf die Zielverbindung aufgepfropft werden.

Für PEG ist dies bereits bestens untersucht worden. So haben 1993 Wilchek et al.^[269] beschrieben wie OH-terminiertes PEG mit Disuccinimidylcarbonat (DS) und Steglich-Katalysator in trockenem Aceton aktiviert wird. Im zweiten Schritt wurde das PEG in einem Phosphatpuffer bei pH = 9,8 per nucleophiler Substitution auf verschiedene Enzyme aufgepfropft. Überführt auf PMeOx bedeutet dies zuerst die Terminierung des PMeOx in MeOH mit 0,5 M KOH, siehe **Abb. 3.3.26**. Da PMeOx nicht in reinem Aceton löslich ist und das DS nicht in reinem CHCl₃, wurde das PMeOx (M_n 4250 g/mol, PDI 1,3) erst in einem Teil trockenem CHCl₃ gelöst und dann mit den maximal möglichen 9 Teilen trockenem Aceton versetzt. Für die Durchführung der Aktivierung wurden 6 Äquivalente Steglich-Katalysator und Disuccinimidylcarbonat zur PMeOx_{4,3}-Lösung gegeben. Nach 6 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und in warmen, trockenen CHCl₃ gelöst. Innerhalb von 12 h wurde das überschüssige Disuccinimidylcarbonat in der Kälte ausgefällt und das Rohprodukt im Vakuum eingeeengt.

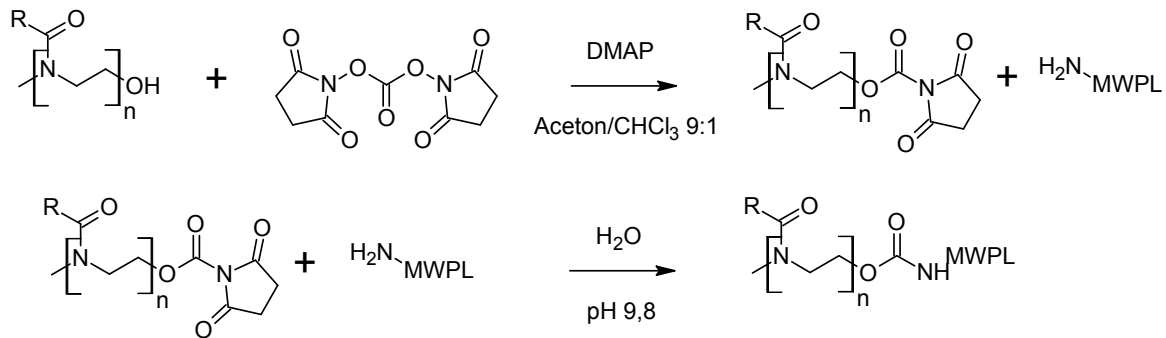


Abb. 3.3.26: Reaktionsgleichung für die Darstellung und Umsetzung von Succinimidyl-aktiviertem PMeOx_{4,3}-OH (PDI 1,3) für den Einsatz im *grafting-onto* auf MWPL (M_n 9.200 g/mol) zu MWPL-*g*-PMeOx_{4,3}.

Das aktivierte PMeOx wurde direkt als Rohprodukt in 88-fachem Überschuss, äquivalent zu den 22 terminalen Aminogruppen, in 0,1 M Phosphatpuffer bei pH = 9,8 über Nacht unter Rühren bei 4° C aufgepfropft. Um etwaige, nicht aufgepfropfte PMeOx-Anteile zu entfernen, wurde das Rohprodukt über 4 Tage dialysiert (MWCO = 5000 g/mol) und lyophilisiert.

3.3.3.4 Strukturanalytik des MWPL-g-PMeOx_{4,3}

Nach der Synthese ist es wichtig, das lyophilisierte Produkt des *grafting-onto* auf seine Zusammensetzung sowie den Erfolg des Aufpfropfens zu überprüfen. Aufschluss über die Zusammensetzung gibt die ¹H-NMR-Spektroskopie. In D₂O wurde die Zusammensetzung analysiert. Dafür wurde das Signal der Rückgrat-Protonen des MWPL (6H, 1,0 – 2,0 ppm) mit den Protonen des PMeOx-Rückgrats (4H, 3,2 - 3,7 ppm) und der Methylgruppe des Initiators (3H, 2,9– 3,1 ppm) verglichen, siehe **Abb. 3.3.27**.

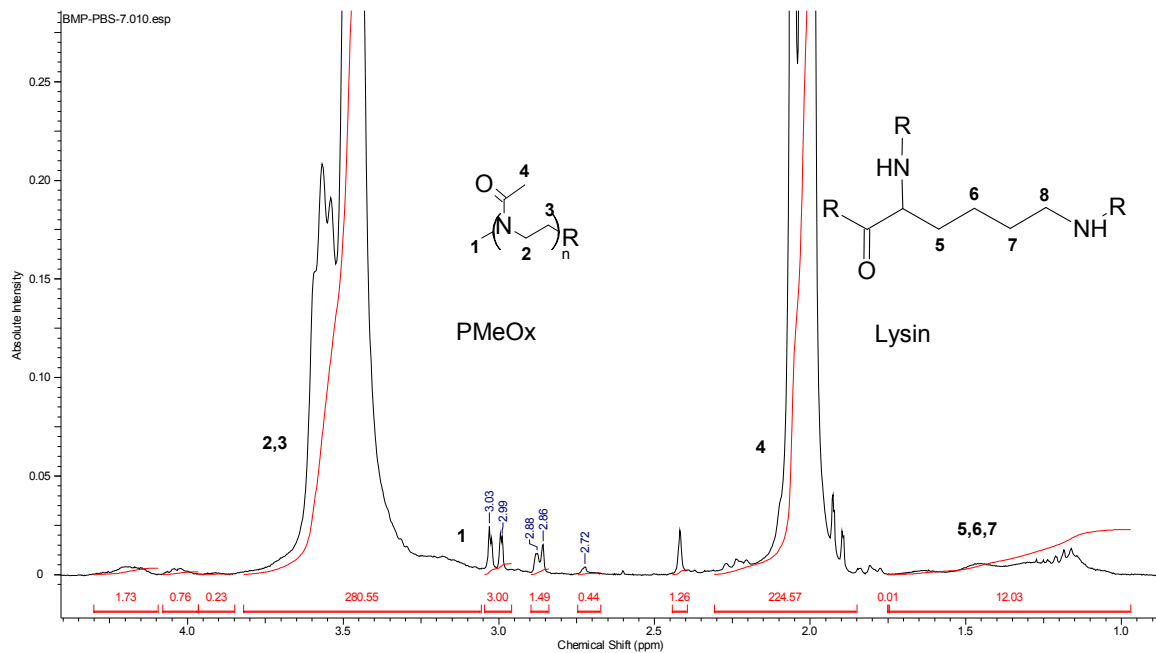


Abb. 3.3.27: ¹H-NMR des lyophilisierten MWPL-g-PMeOx_{4,3} in D₂O nach Dialyse. Die Integrale des PMeOx-Rückgrats liegen bei 3,2 – 3,7 ppm (4H), die der Methylgruppe des Starters bei 2,9-3,1 ppm und des MWPL-Rückgrats bei 1,0 - 1,75 ppm.

Aus dem Vergleich der Integrale des MWPL-Rückgrats (12, 6 H) mit dem Initiatorsignal (3, 3 H) ergab sich ein Verhältnis von 1:2. Dies würde nach **Gleichung 3.3.5** einer Anzahl von 34,5 PMeOx-Ketten in Relation zu einem MWPL bedeuten.

Gleichung 3.3.5: Berechnung der Anzahl der PMeOx-Ketten (4250 g/mol), die in Relation zu MWPL (9.200 g/mol) vorliegen. Dafür wurden die Integrale aus **Abb. 3.3.27** der Methylgruppe des Starters (3H) bei 2,9-3,1 ppm und des MWPL-Rückgrats bei 1,0 - 1,75 ppm (6H) verglichen.

$$\text{PMeOx}_{\text{MWPL}} = \frac{1 \text{ (Integral Starteinheit jeder PMeOx – Kette)}}{\left(\frac{2 \text{ (Integral des Lysinrückgrats)}}{69 \text{ (Anzahl der Lysineinheiten bei } M_n \frac{9.200\text{g}}{\text{mol}})} \right)}$$

$$= 34,5$$

Das würde eine Funktionalisierung von 49,3 % aller Aminogruppen bedeuten (22 terminale T und 48 L_α oder ε) und in einem Molekulargewicht von 156.000 g/mol resultieren. Da beim Aufpfropfen des PMeOx kein neues Signal im ¹H-NMR entstand, konnte das erfolgreiche Aufpfropfen per ¹H-NMR nicht bewiesen werden.

3.3.3.5 Strukturinterpretation der verschiedenen PLcL-g-PROx Graftcopolymerfilme per AFM

Nachdem die Untersuchung der verschiedenen PLcL-g-PROx Graftcopolymeren via GPC Anzeichen auf eine erfolgreiche Funktionalisierung des PLcL mit verschiedenen PROx-Armen liefern konnte, sollte untersucht werden, ob die entstandenen Core-Shell-Systeme strukturierte Oberflächen erzeugen können. Dafür wurde die Rasterkraftmikroskopie (engl. atomic force microscopy AFM) eingesetzt. Bei AFM-Untersuchungen im Phasenmodus können Materialeigenschaften wie Elastizität und Viskoelastizität detektiert werden^[113]. Variieren diese zwischen 2 Komponenten, entstehen Kontraste in den AFM-Aufnahmen, die die Anordnung der verschiedenen Komponenten im Graftcopolymer nachweisen. Dabei wird die weichere Komponente dunkel und die härtere hell dargestellt. Im Höhenmodus entspricht die dunkelbraun dargestellte Komponente dem Untergrund und etwaige Erhebungen den helleren Bildanteilen.

Die unterschiedlichen PLcL-g-PROx Graftcopolymeren wurden in CHCl₃ gelöst (c = 0,125 mg/ml). Es wurden dann ca. 0,1 ml dieser Lösungen auf einer Fläche von ca. 2 cm² auf Glimmer-Plättchen aufgetragen und das CHCl₃ unter Luftzug langsam verdunstet (12 h). Im Fall von PLcL-g-PMeOx wurde zusätzlich zu der Konzentration 0,125 mg/ml eine Probe mit einer Konzentration von 0,25 mg/ml präpariert.

Bei der ersten Messung des PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}, in **Abb. 3.3.28** dargestellt, treten geordnete Strukturen auf. Die Dimensionen der beiden Phasen im Phasenmodus betragen ca. 25 nm für die dunklere Phase und variieren zwischen 18 - 40 nm für die hellere Phase. Da die beschichtete Fläche, wie links in **Abb. 3.3.28** im Höhenmodus ersichtlich, mit Höhenunterschieden von 3,2 nm relativ eben ist, tritt die beobachtete Phasenseparation wahrscheinlich durch die zwei unterschiedlichen, miteinander kovalent gebundenen Phasen auf wie dies bei der Phasenseparation von Blockcopolymeren beobachtet werden kann.

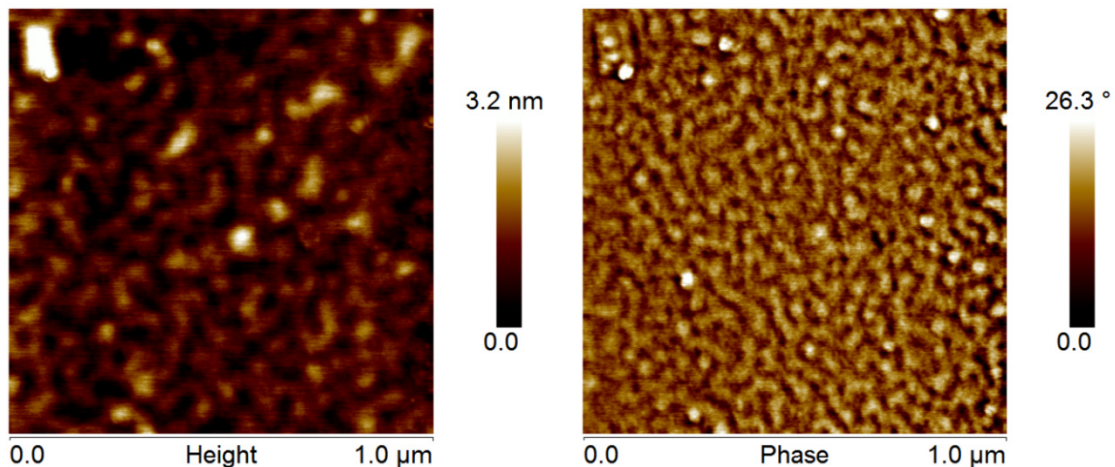


Abb. 3.3.28: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer. Die Breite des Bildausschnitts beträgt 1 μ m.

Die hellen Bereiche des Höhenmodus liegen im Phasenmodus ebenfalls als helle Bereiche vor. Das bedeutet, dass die erhöhten Bereiche eine größere Härte aufweisen. Aufgrund des verzweigten Charakters des PLcL-Kerns, auf den zusätzlich die linearen PBuOx_{2,6}-Ketten aufgepfropft vorliegen, wird angenommen, dass die härtere, helle Phase im Phasenmodus dem PLcL-Kern zugeordnet werden kann. Von MWPL ist für ein Molekulargewicht von 10 kDa ein D_h von 6 – 8 nm per DLS bestimmt worden. Überraschenderweise liegt der Kern des PLcLs, für den eine ähnliche Molmasse angenommen wird, mit dem 4-fachen dieses Durchmessers vor. Eine Erklärung könnte die Agglomeration der verschiedenen PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} zu Termeren darstellen. Die dunklere, weichere Phase würde dementsprechend aus dem PBuOx bestehen und würde die nicht gebundenen PBuOx-Ketten beinhalten.

Um zu gewährleisten, dass die gefundenen Strukturen durch die kovalent gebundenen PLcL-*g*-PBuOx_{2.6} Graftcopolymere hervorgerufen werden, wurden zum Vergleich AFM-Aufnahmen an einer Mischung der gleichen Zusammensetzung aus PLcL und PBuOx_{2.6}-OH-Precursor in gleicher Konzentration angefertigt, siehe **Abb. 3.3.29**.

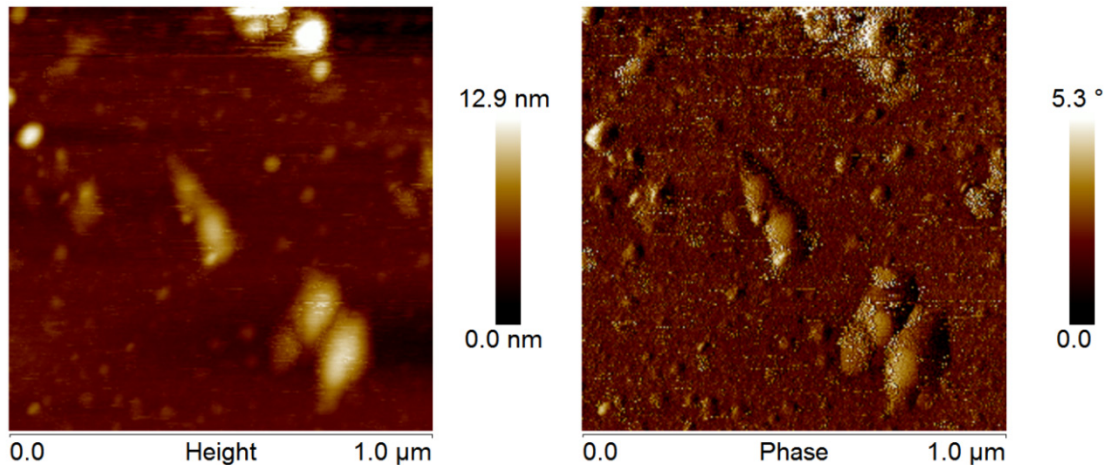


Abb. 3.3.29: AFM Aufnahmen einer Mischung von PLcL mit OH-terminiertem PBuOx_{2.6} in gleicher Konzentration im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125 \text{ mg/ml}$) auf Glimmer.

In den beiden Abbildungen wird deutlich, dass bei den AFM-Aufnahmen der Mischung keine geordneten Strukturen vorliegen, sondern Anhäufungen von Agglomeraten. Bei diesen Agglomeraten können im Phasenmodus keine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Komponenten beobachtet werden. Es ist daher wahrscheinlich, dass nur durch das Vorliegen von PLcL-*g*-PBuOx_{2.6} die in **3.3.28** vorliegenden Strukturen auftreten können.

Als nächstes wurden die AFM-Aufnahmen des PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} untersucht. Interessant ist hier der Aspekt, dass die Komponente PBuOx mehr als die doppelte Länge im Vergleich zu PBuOx_{2.6} besitzt. Die in **Abb. 3.3.30** dargestellten Strukturen des PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} zeigen dementsprechend recht gleichmäßig verteilte Phasen. In dem Ausschnitt können die Größen jedoch nur auf etwa 30 nm abgeschätzt werden. Deswegen wurde auf einen Ausschnitt von 500 nm vergrößert.

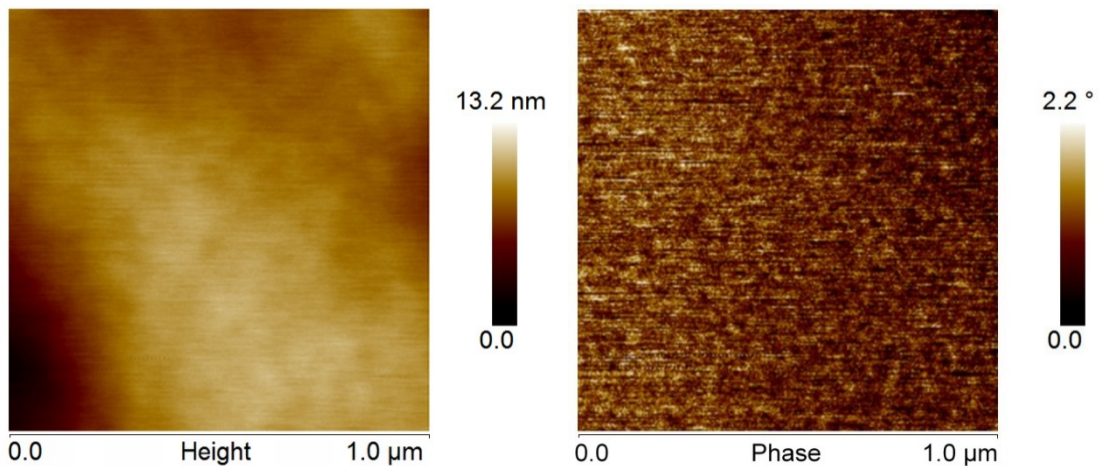


Abb. 3.3.30: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} im Höhen (links).- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer.

In den in **Abb. 3.3.31** aufgeführten AFM-Aufnahmen kann trotz schlechter Bildqualität erkannt werden, dass beide Phasen gleichmäßig verteilt in Domänen von etwa 20-40 nm vorliegen. Außerdem ist der Phasenkontrast zwischen beiden Phasen geringer ausgeprägt als beim kürzeren PLcL-*g*-PBuOx_{2.6}. Auch verlaufen die Domänen ineinander und sind nicht so klar voneinander abgetrennt wie im vorher beschriebenen Fall des PLcL-*g*-PBuOx_{2.6}. Neben den gleich großen Dimensionen der beiden Phasen kann ein weiterer Faktor für die Verminderung der Phasenseparation verantwortlich sein. Durch die längeren Ketten des PBuOx kann es zu sterischen Wechselwirkungen kommen, die das Anlagern der PLcL-Domänen untereinander durch Abstoßung besser verhindern können als im Fall des PLcL-*g*-PBuOx_{2.6}.

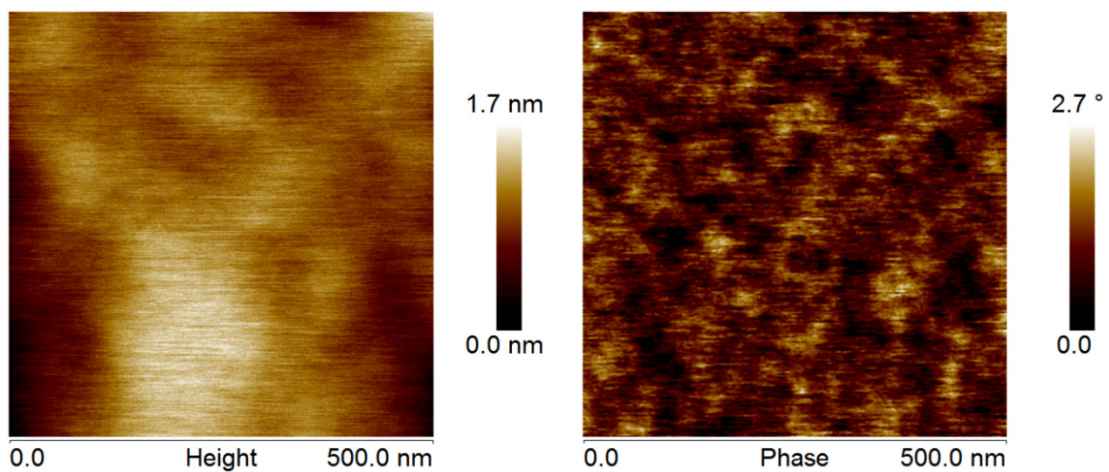


Abb. 3.3.31: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} im Höhen (links).- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer.

Nachdem die Systeme der PLcL-*g*-PBuOxs betrachtet wurden, war es auch von Interesse, welche Strukturen das PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} bilden würde, bei denen das PBuOx_{2,6} (T_g 18 °C) durch einen PPhOx_{3,1}-Block (T_g 107 °C) ausgetauscht wurde. Dafür musste experimentell die halbe Konzentration der PLcL-*g*-PBuOxs eingesetzt werden (0,125 g/ml), um einen Kontrast für die AFM-Messungen zu erhalten. In **Abb. 3.3.32** sind die Strukturen des PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} dargestellt. Wie im Fall der PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} ist das Höhenprofil relativ eben. Der Phasenmodus zeigt, dass die Separation der Phasen nicht so gleichmäßig vorliegt wie im Fall des PLcL-*g*-PbuOx_{2,6}. Zusätzlich ist die Größe der verschiedenen Domänen mit Werten von 10 – 20 nm deutlich kleiner.

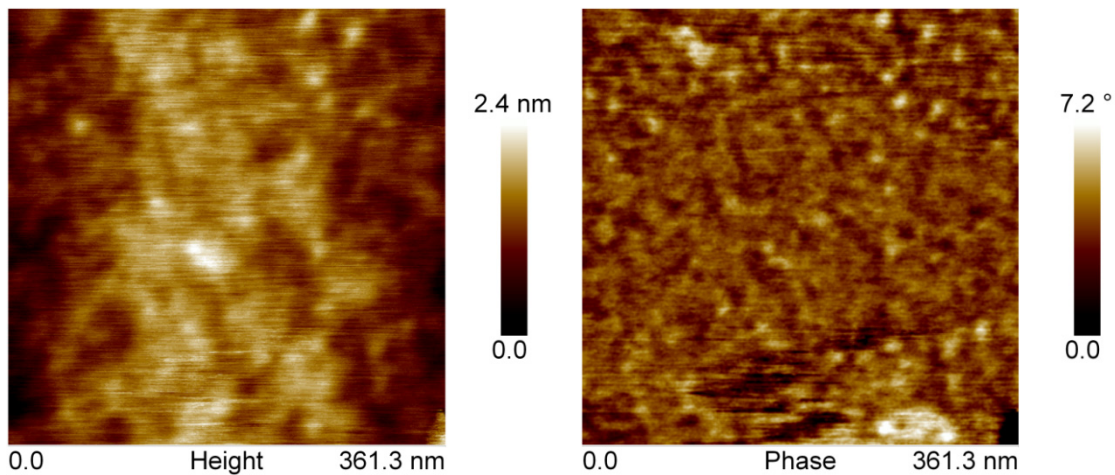


Abb. 3.3.32: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} im Höhen (links).- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer.

Eine Ursache für das Vorliegen dieser Strukturen, könnte der höhere T_g sein, der eine deutlichere Entmischung der beiden Phasen bei Raumtemperatur durch eine abgesenkte Kettenbeweglichkeit des PPhOx verhindert.

Als nächstes wurde nun das erhaltene PLcL-*g*-PMeOx_{1,8} auf die entstehenden Strukturen in der Konzentration von 0,125 mg/ml per AFM untersucht. Überraschenderweise erhält man im Fall dieser AFM-Messung völlig andere Strukturen. Die Resultate sind in einem mit 5 μm größer gewähltem Ausschnitt in **Abb. 3.3.33** abgebildet. Zusätzlich zu den AFM-Aufnahmen von Höhen- und Phasenmodus wurde eine Höhenlinie der erhaltenen Struktur erstellt.

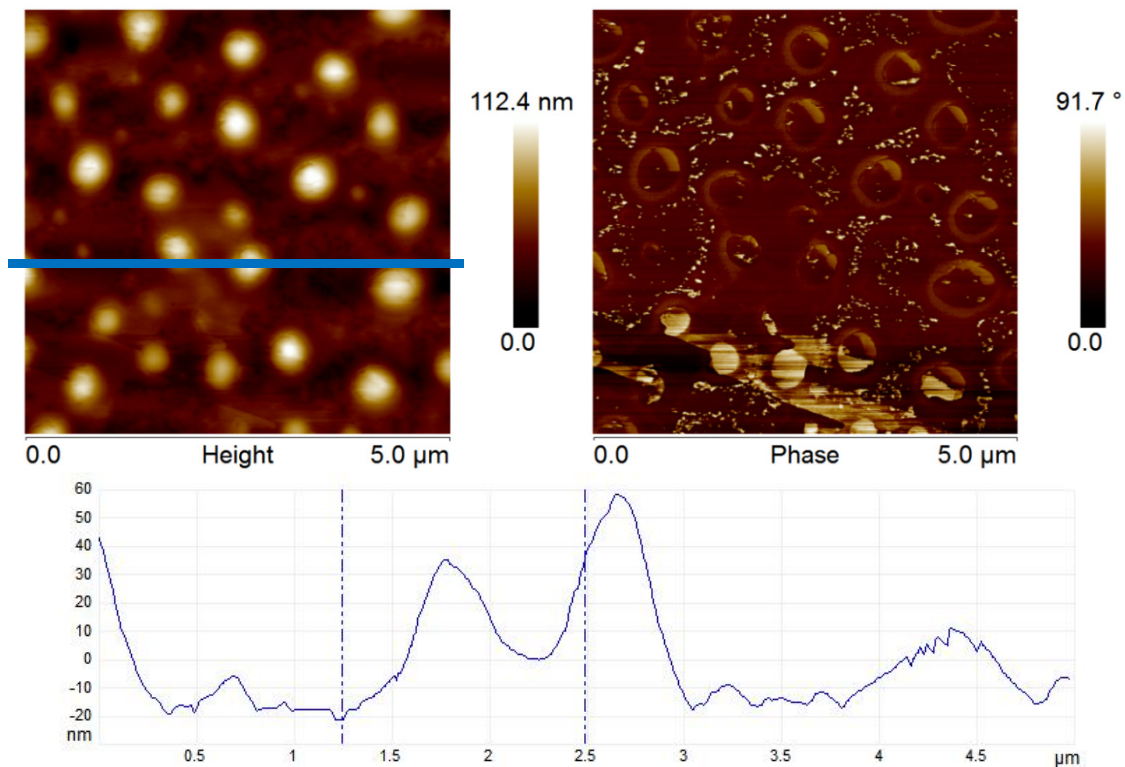


Abb. 3.3.33: Oben die AFM Aufnahmen des PLcL-g-PMeOx_{1,8} im Höhen (links) - und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer. Unten das Profil der Höhenlinie, deren Verlauf blau im Höhenmodus abgebildet ist.

Dabei handelt es sich um sphärische Erhebungen verschiedener Größe, die deutlich im Höhenmodus ersichtlich sind. Sie variieren von einem Durchmesser von ca. 500 nm und einer Höhe von 80 nm über einen Durchmesser von ca. 300 nm und einer Höhe von ca. 60 nm bis zu einem Durchmesser um die 150 nm mit einer Höhe von ca. 40 – 50 nm. Zusätzlich können zwischen den größeren Erhebungen kleinere Strukturen ausgemacht werden. Im Phasenmodus zeigen die deutlich erhöht vorliegenden Strukturen keinen Phasenkontrast, wohingegen die kleineren Strukturen einen hohen Phasenkontrast aufweisen. Auf den Halbkugeln kann keine Phasenseparation beobachtet werden.

Um die kleineren Strukturen besser analysieren zu können, wurden diese in einem Ausschnitt von 2 μm siehe **Abb. 3.3.34**, untersucht.

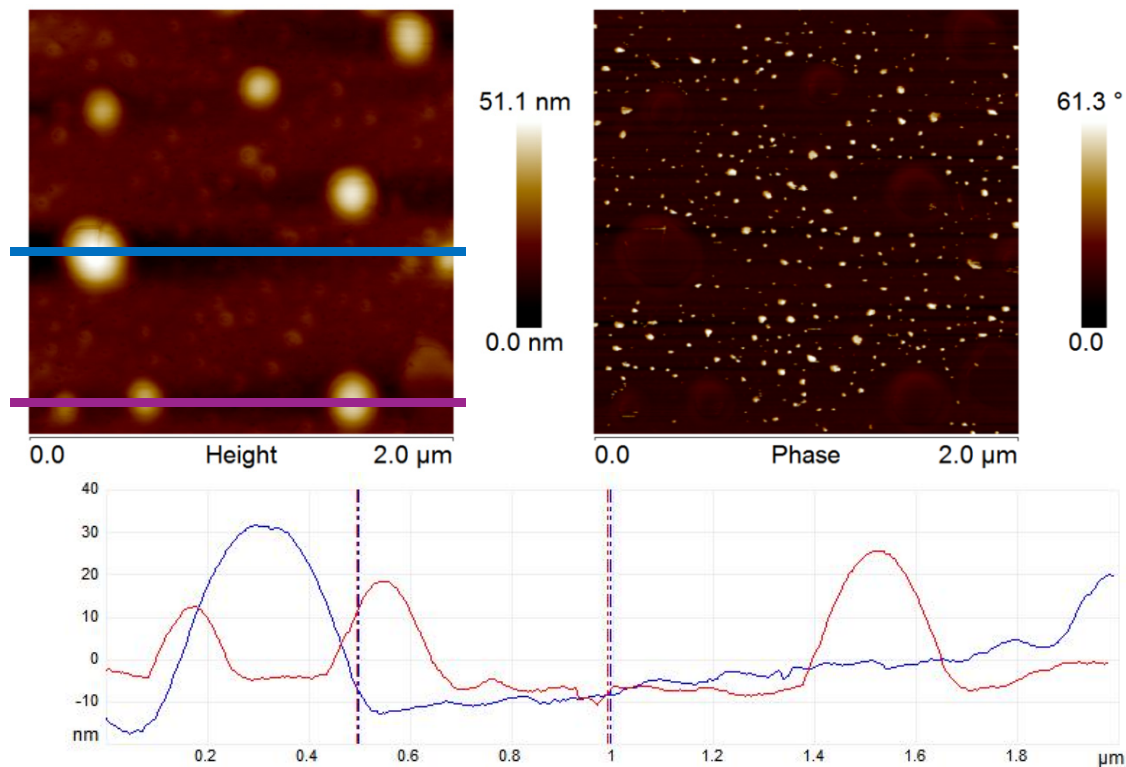


Abb. 3.3.34: AFM Aufnahmen des PLcL-g-PMeOx_{1,8} im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125 \text{ mg/ml}$) auf Glimmer. Unten das Profil zweier Höhenlinien, deren Verlauf blau und lila im Höhenmodus abgebildet ist.

Bei Betrachtung des Höhenprofils wird deutlich, dass diese Kugeln in verschiedenen Durchmessern von 100 nm bis 300 nm mit einer Höhe bis 50 nm vorliegen. Undeutlich treten auch noch kleinere Strukturen auf, die im Phasenmodus hauptsächlich in den Dimensionen von ca. 20 – 40 nm hervortreten. Ihre helle Färbung zeigt einen hohen Phasenkontrast. Die größeren Gebilde besitzen einen geringen Phasenkontrast und es ist keine Phasenseparation zu erkennen.

Als Erklärung für diese Ergebnisse können Resultate von Meier et al.^{[270],[270b]} in der Synthese von ABA-Triblockcopolymeren (mit A = PMeOx und B = PDMS) herangezogen werden. Hierbei wurde die Bildung von 50 – 500 nm großen Polymersomen in Wasser beschrieben. Strukturell sind sie aus PMeOx-Blöcken mit 1800 g/mol und PDMS, als Kern mit 5400 g/mol, aufgebaut. Dabei besteht die ca. 10 nm dicke Polymersomwand aus einem PDMS-Kern umhüllt von PMeOx. Im

hier dargestellten System des PLcL-*g*-PMeOx_{1,8} bestehen strukturelle Ähnlichkeiten. Das PMeOx liegt zum einen mit exakt dem gleichen Molekulargewicht von 1800 g/mol vor und zum anderen besteht der Kern mit PLcL ebenfalls aus einer hydrophoben Komponente, die bei Betrachtung des D_{hs} des MWPL einen Durchmesser von 6-8 nm besitzt. Diese Parallelen könnten für die Ausbildung von Polymersomen verantwortlich sein.

Der Umstand, dass dies im Fall des PLcL-*g*-PBuOx nicht beobachtet werden kann, könnte mit der höheren Beweglichkeit der PBuOx-Ketten über T_g zusammenhängen. Diese höhere Beweglichkeit existiert nicht bei PMeOx, da es deutlich unter dem T_g von 65 °C vorliegt. Im Fall von PBuOx bleiben die Polymersomen beim Trocknen nicht bestehen, weil die Bewegung der PBuOx-Ketten die Polymerosomen destabilisieren. Das Nichtausbilden von Polymersomen durch PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} scheint an den Wechselwirkungen der PPhOx-Ketten untereinander zu liegen. Anscheinend verhindern die Phenylseitengruppen ein effektives Aneinanderlagern, welches für die Ausbildung von Vesikeln notwendig ist.

Da die Bildung von Polymerosomen neben der Zusammensetzung der Komponenten von den Längenverhältnissen innerhalb der Polymere^[271] abhängig ist, wurde als nächstes überprüft, ob das PLcL-*g*-PMeOx_{3,1} mit der doppelten PMeOx-Länge fähig ist, Vesikel auszubilden. Bei ersten Messungen mit einer Konzentration von 0,125 mg/ml konnten keine charakteristischen Strukturen bestimmt werden. Deswegen wurde die Konzentration vorsichtig erhöht. Ab einer Konzentration von 0,167 mg/ml erhält man erste Strukturen (siehe **Abb. 3.3.35**).

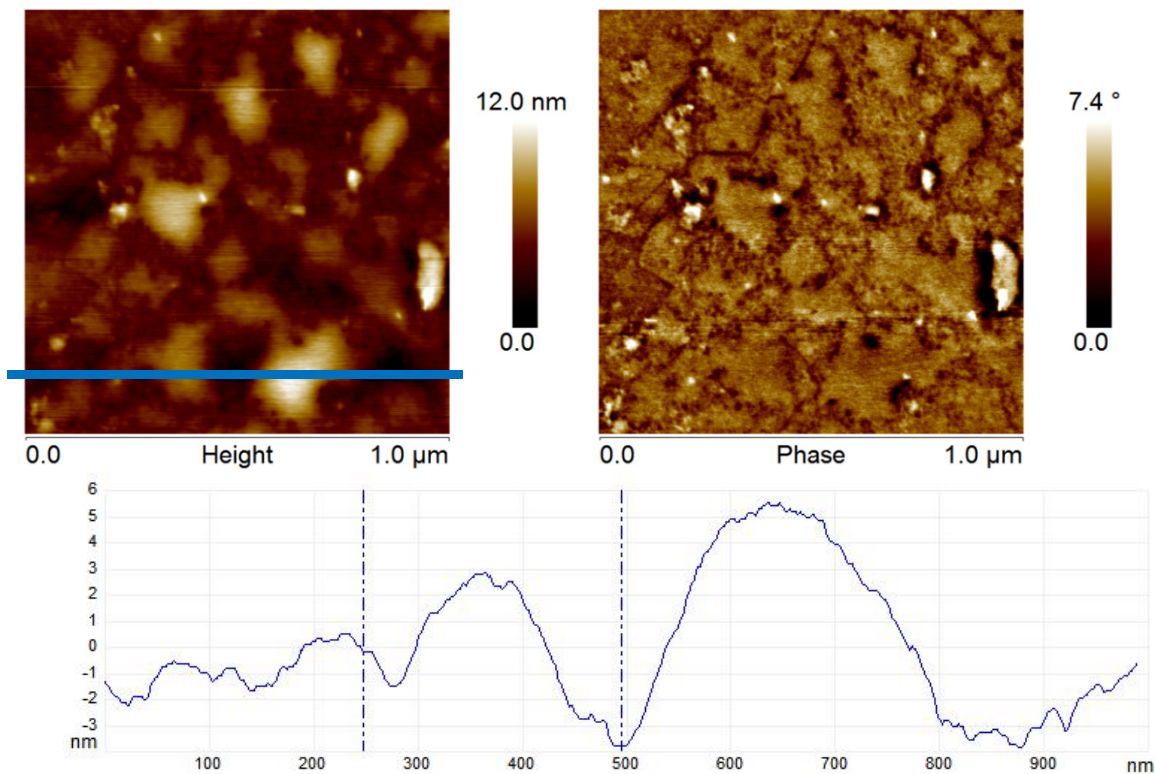


Abb. 3.3.35: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PMeOx_{3.1} (0,167 mg/ml) im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,167$ mg/ml) auf Glimmer. Unten das Profil der Höhenlinie, deren Verlauf blau im Höhenmodus markiert ist.

Darin können noch die Polymersomen erahnt werden, die jedoch keine sphärischen Strukturen besitzen. Die Strukturen wirken wie als wären die zuvor beim PLcL-*g*-PMeOx_{1.9} beobachteten Halbkugeln kollabiert. Ihre Dimensionen erstrecken sich zwar auch von 80 – 300 nm und zeigen ähnliche Dimensionen wie das kürzere PLcL-*g*-PMeOx_{1.9}, aber die Höhe fällt mit maximal 8 nm deutlich geringer aus. Im Gegensatz zu den Polymersomen des PLcL-*g*-PMeOx_{1.9} tritt bei diesen Polymersomen ein Phasenkontrast auf. Es scheint als ob um die Polymersomen ein Phasenkontrast besteht, der auf den Polymersomen schwächer vorliegt.

Wird die Konzentration des PLcL-*g*-PMeOx_{3.1} auf 0,25 mg/ml erhöht, stabilisieren sich die Polymersome und treten, wie in **Abb. 3.3.36** dargestellte, als perfekt runde Halbkugeln auf.

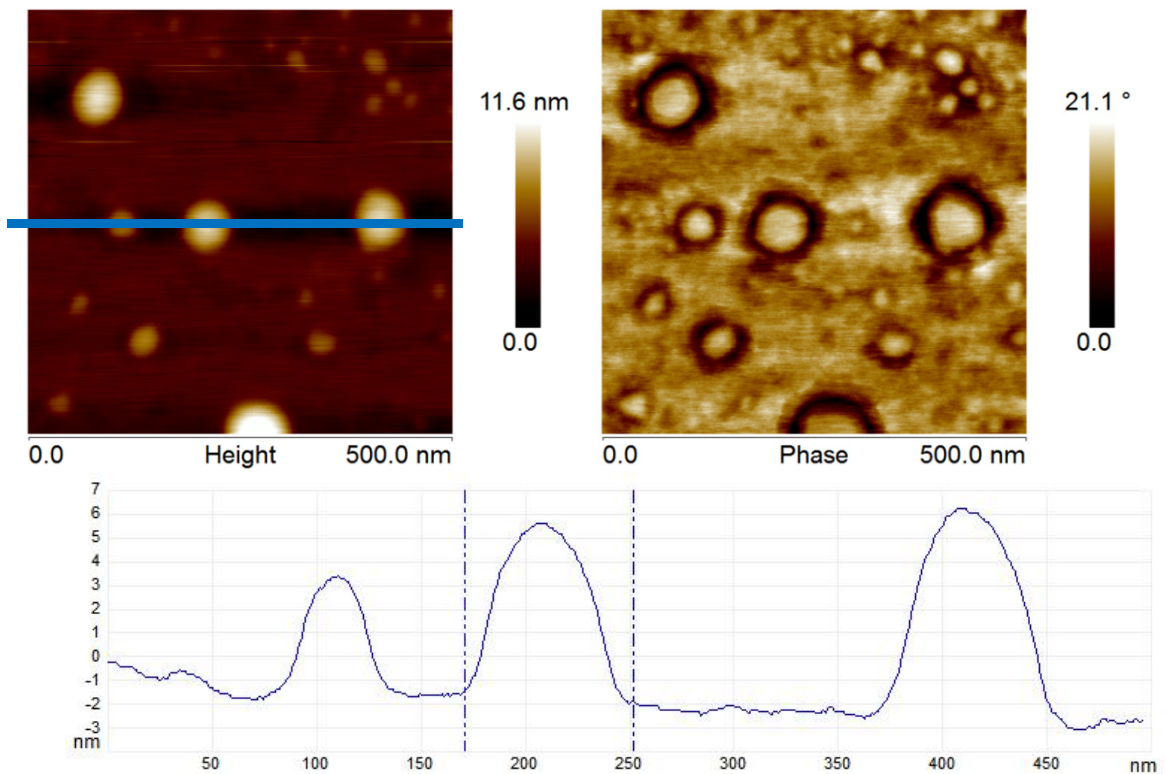


Abb. 3.3.36: AFM Aufnahmen des PLcL-*g*-PMeOx_{3.1} (0,25 mg/ml) im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,25$ mg/ml) auf Glimmer. Unten das Profil der Höhenlinie, deren Verlauf blau im Höhenmodus abgebildet ist.

Ihr Durchmesser variiert von 14 – 80 nm und sie erreichen eine maximale Höhe von 8 nm, mit der sie aus der Oberfläche ragen. Zusätzlich zur stärkeren Ausprägung der sphärischen Form wird der Phasenkontrast der Polymersomen im Vergleich zur Umgebung erhöht. Darüber hinaus wird die Phasenseparation um die Polymersomen schwächer und tritt nicht mehr auf den Polymersomen auf. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Polymersomen ist die Härte der Oberflächen und die Höhe der Polymersome. Während das kürzere PLcL-*g*-PMeOx_{1.9} Polymersome von max. 50 nm Höhe mit weicher Oberfläche ausbildet, liegen für das PLcL-*g*-PMeOx_{3.1} harte Oberflächen und Höhen von 8 nm vor. Eine Erklärung wäre, dass es sich bei Ersteren um hohle Kugeln handelt, während die letzteren Strukturen gefüllt vorliegen.

Nachdem die Größenbestimmung per GPC für das per *grafting-onto* präparierte MWPL-*g*-PMeOx_{4,2} ohne Erfolg verlief, wurde dieses auch per AFM untersucht. In **Abb. 3.3.37** sind die Ergebnisse dargestellt. Im Höhenmodus zeigt sich, dass die so beschichteten Flächen mit Höhenunterschieden von 2 nm relativ eben sind.

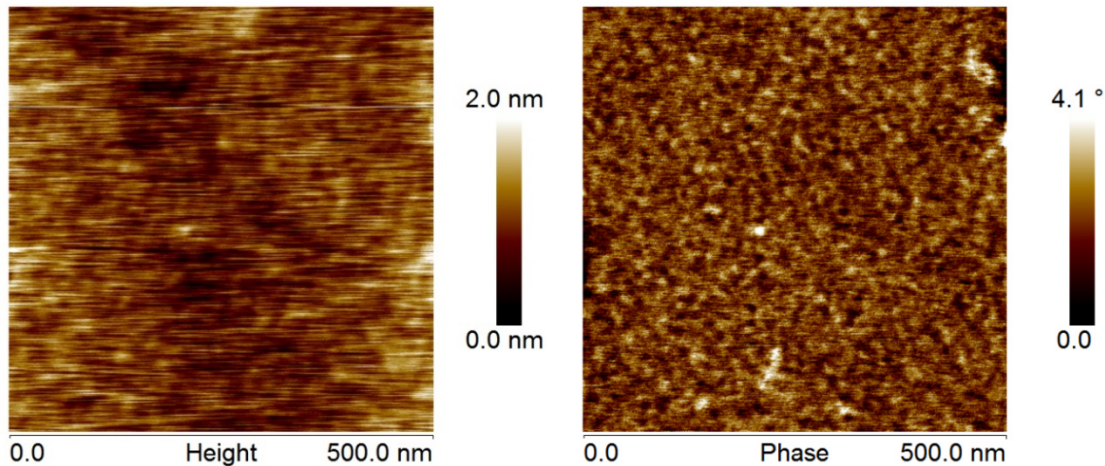


Abb. 3.3.37: AFM Aufnahmen des MWPL-*g*-PMeOx_{4,2} im Höhen (links)- und Phasenmodus (rechts) nach Trocknung von 0,1 ml einer Lösung ($c = 0,125$ mg/ml) auf Glimmer.

Im Fall des *grafting-onto* des PMeOx auf das MWPL stellt sich jedoch im Gegensatz zu PBUx und PLcL die Frage, welches der beiden Polymere die härtere und welches die weichere Phase stellt, da das MWPL bei Raumtemperatur unterhalb des T_g vorliegt. Im Vergleich des Höhenmodus mit dem Phasenmodus zeigt sich, dass die hellen Bereiche des Phasenmodus mit denen des Höhenmodus übereinstimmen. Dort, wo PMeOx auf das MWPL aufgepfropft vorliegt, ergibt sich an den Stellen eine erhöhte Struktur. Es wird daher angenommen, dass die helle Phase den MWPL-Kern und die dunkle Phase das PMeOx darstellt.

Es ergibt sich eine Struktur, die im Fall des PLcL-*g*-PBUx_{5,1} bereits aufgetreten ist. Helle und dunklere Bereiche lösen sich gegenseitig ab und besitzen Größen, die zwischen 7 - 15 nm variieren. Wie im Fall des PLcL-*g*-PBUx_{5,1} im Vergleich zu PLcL-*g*-PBUx_{2,6} ist die Phasenseparation nicht so ebenmäßig. Ein Grund dafür kann das Vorliegen von Domänen ähnlicher Größe sein. MWPL selbst besitzt einen Durchmesser von 6 - 8 nm. Ein weiterer Grund für die schwächere Separation könnte, wie im Fall des PLcL-*g*-PBUx_{5,1} angenommen, eine

Abstoßung durch sterische Wechselwirkungen der PMeOx-Ketten der Graftcopolymeren untereinander sein.

Die nicht eingetretene Ausbildung von Polymersomen, könnte an der Veränderung der PMeOx-Kettenlänge gelegen haben. Im MWPL-*g*-PMeOx_{4,2} liegt das PMeOx mit mehr als dem doppelten Molekulargewicht vor, was im Vergleich mit bekannten Systemen^[220] in D_{hs} von 4,2 nm resultiert. Diese Zunahme der PMeOx-Phase könnte die Ausbildung von stabilen ABA-Schichten stören, da sie fast die gleiche Dimension wie der Kern besitzen.

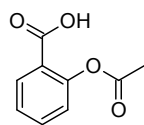
Bei der Analyse der strukturierten Oberflächen der verschiedenen PLcL-*g*-PROx wurden Strukturen identifiziert, die durch das Vorliegen von Graftcopolymeren entstehen können. Im folgenden Kapitel wurde durch Untersuchung der Aufnahmefähigkeit an Gastmolekülen die Eignung als Nanocontainer für temperatur-sensitive Freisetzungsmatrices evaluiert.

3.3.3.6 Beladungskapazität der PLcL-*g*-PROx in Chloroform

Neben der bereits beschriebenen Nanophasenseparation im AFM kann die Beladungskapazität des PLcL-*g*-PROx ein weiteres Indiz für die erfolgreiche Ausbildung einer PROx-Schale liefern. Eine erhöhte Aufnahme von Farbstoff im Vergleich zu reinem PLcL und einer Mischung aus PLcL und Precursor würde dies andeuten.

Ein ähnlicher Effekt konnte bei der Hydrophobisierung des PL-Kerns mit einer hydrophoben, in Chloroform löslichen Schale aus Glycidylhexadecylether (GHE als Zusatz) oder Poly(ethylenglycol)-Monomethylether (PEG als Zusatz) beobachtet werden. Zu diesem Zweck wurde die Einkapselung von den für PLcL in **Kap. 3.3.2.3** bereits untersuchten Farbstoffen und zwei zusätzlichen Modelwirkstoffen (**Abb. 3.3.38**) charakterisiert.

Acetylsalicylsäure 180,16 g/mol



Pyridoxin*HCl 207,18 g/mol

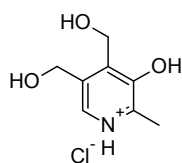


Abb. 3.3.38: Neben den bereits gezeigten polaren, wasserlöslichen Farbstoffen eingelagerte Wirkstoffe für die Bestimmung der Beladungskapazität des PLcL-*g*-PROx.

Bestimmt werden kann die Beladungskapazität durch „solid uptake“-Versuche. Hierbei wurde zu einer Chloroform Lösung des Polymers der Farbstoff im Überschuss als Pulver zugegeben und nach 24 h Durchmischung die nicht eingekapselten Farbstoffreste durch Filtration per PTFE-Filter (0,45 µm Ø) abgetrennt. Die erhaltene Konzentration des Farbstoffs wurde dann per UV/VIS durch Kalibrierung mit einer Verdünnungsreihe des Farbstoffs in wässriger Lösung bestimmt. Gleichzeitig wurde die Löslichkeit des Farbstoffs in reinem Chloroform bestimmt und dieser Kontrollwert von der Beladung subtrahiert. In **Tab. 3.3.14** sind die dementsprechenden, erhaltenen Werte bezogen auf das per GPC abgeschätzte Molekulargewicht aufgeführt.

Tab. 3.3.14: Beladungskapazität von PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} (43 kDa), PLcL-*g*-PBuOx_{5,1} (36 kDa) und PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} (33 kDa) und einer Polymermischung von nicht kovalent gebundenem PLcL und PBuOx_{2,6}-Precursor (Mol Farbstoff/ Mol Träger bestimmt per UV/VIS).

Farbstoff/ Wirkstoff	PBuOx pur	PLcL- <i>g</i> - BuOx _{2,6}	PLcL	Mischung PLcL/BuOx _{2,6}	PLcL- <i>g</i> - BuOx _{5,1}	PLcL- <i>g</i> - PhOx _{3,1}
Nilblau A	0,00008	16,44	0,31	0,89	9,9	1,13
Fluorescein Na	0,00007	0,7	0,05	0,22	0,32	0,23
Bismarckbraun Y	0,003	4,79	0,63	0,21	2,7	n.b.
Kongorot	0	0,34	0,026	n.b.	0,16	n.b.
ASS	0	726	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pyridoxin	0	64,4	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Zunächst lässt sich feststellen, dass im reinen PBuOx deutlich geringere BKs für die verschiedenen Farbstoffe gemessen werden als in den untersuchten Graftcopolymeren. Es ist daher auszuschließen, dass eine Erhöhung der BK nur einen Effekt der Anwesenheit des PBuOx darstellt. Vielmehr ist die Zunahme der BK in einer neu entstandenen Struktur begründet. Um dies sicherzustellen wird als erstes die BK von reinem PLcL mit dem des PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} verglichen. Durch

das *grafting-to* von PBUOx_{2,6} auf PLcL erfährt die BK eine deutliche Steigerung. Im Fall von Nilblau A lässt sich die größte Steigerung der Einkapslung erreichen. Hier wird die 53-fache Menge an Farbstoff inkorporiert (BK von 16,44 zu 0,31). Die Einlagerung von Fluorescein-Natriumsalz kann um das 14-fache erhöht werden (BK von 0,7 zu 0,05), genauso wie Bismarckbraun Y um das 7,6-fache (BK von 4,79 zu 0,63) erhöht wird. Interessanterweise wird im Fall des Kongorots eine BK erreicht, die sogar die anvisierte BK des mPEGgD100-TPL^[215] von 0,3 mit 0,34 leicht übertroffen.

Um sicher zu stellen, dass die Erhöhung der BKs nicht nur auf der Ausbildung von Agglomeraten beruht, wurde die BK des PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} mit der BK einer Mischung aus PLcL und PBUOx_{2,6}-OH Precursor im Verhältnis des PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} verglichen. Mit einer BK für Nilblau von 0,89 liegt zwar eine leichte Erhöhung im Vergleich zu PLcL (2,9-fache zu BK = 0,31) vor, aber im Vergleich dazu ist die BK des PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} um das 18,4-fache höher. Den größten Effekt hat die Mischung auf das Einkapseln des Fluorescein-Natriumsalzes mit einer Erhöhung um das 4,3-fache (0,05 auf 0,2). Jedoch liegt auch hier die BK für PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} um das 3,2-fache höher. Interessanterweise ist die Inkorporation von Bismarckbraun Y in die Mischung um zwei Drittel geringer als in das pure PLcL (0,63 im Vergleich zu 0,21). Der Vergleich der Mischung mit dem PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} beweist, dass durch das *grafting-to* von PBUOx_{2,6} auf den PLcL-Kern alle BKs erhöht werden konnten.

Um zusätzlich die Einkapslung von medizinisch relevanten Substanzen zu untersuchen, wurde Acetylsalicylsäure (ASS) und Pyridoxin*HCl (Pyridoxin) in das PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} eingelagert. Mit BKs von 726 (ASS) und 64,4 (Pyridoxin) können beide Modellschubstanzen erfolgreich eingekapselt werden. Strukturell werden anscheinend quartäre Amine wie Pyridoxin oder das strukturell ähnliche Nilblau A generell erfolgreich von PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} eingekapselt. Aber auch das ASS kann als Säure durch restliche, freie Aminogruppen im PLcL-Kern stabilisiert werden.

Im Fall des PLcL-*g*-PBUOx_{5,1}, das mit einem 2500 g/mol längerem PBUOx funktionalisiert wurde, zeigt sich eine ähnlich erhöhte Beladung. Im Vergleich zu PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} lassen sich 60 % des Nilblau A, 46 % des Fluorescein-Natriumsalzes, 56 % des Bismarck Braun Y und 47 % des Kongorots eingekapseln. Bei den Werten fällt auf, dass der BK im Durchschnitt mit 51% den BK s des PLcL-

g-PBuOx_{2,6} entspricht. Da beide Systeme mit 7,3 mg (PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}) und 9,3 mg (PLcL-*g*-PBuOx_{5,1}) in etwa ähnliche Mengen an PLcL in 100 mg enthalten, könnte eine geringere Funktionalisierung die Ursache sein (per GPC 13 Ketten zu 5 Ketten). Dies beeinflusst die anionischen Farbstoffe Kongorot und Fluorescein-Natriumsalz mit einer Absenkung der BK auf 47 und 46 % stärker, als die kationischen Farbstoffe wie Nilblau A und Bismarck Braun Y. Anscheinend wird die negative Ladung schwächer stabilisiert.

Als letztes wurde die Beladung des PLcL-*g*-PhOx_{3,1} mit Farbstoff untersucht. Hier zeigt sich eine deutlich geringere Beladung, die die Polymermischung von PLcL/PBuOx_{2,6} nur leicht übertrifft. Eine mögliche Erklärung dafür ist ein geringerer Anteil an aufgepfropften PPhOx-Ketten an dem PLcL-Kern im Vergleich zu PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} (per GPC 13 Ketten zu 7 Ketten). Da die PPhOx-Ketten zusätzlich im Vergleich zu PLcL-*g*-PBuOx_{5,1} kürzer sind, wirkt sich dies deutlich negativ auf die BKs aus.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die PLcL-*g*-PROx (R = PBuOx und PPhOx) im Vergleich zu PLcL und einer Mischung aus Precursor und PLcL verbesserte BKs aufweisen. Sie sind daher geeignete Matrices für die Einlagerung von Substanzen, die nachfolgend durch die Temperatur getriggert freigesetzt werden sollen. Doch zuvor wurde als nächstes die Beladungskapazität für die mit PMeOx funktionalisierten Kerne untersucht.

3.3.3.7 Beladungskapazität des PMeOx funktionalisierten PLcL und MWPL

Im Vergleich zu den Phasentransfereigenschaften des PLcL-*g*-PBuOx, besitzt das mit PMeOx gepfropfte PLcL-*g*-PMeOx den Vorteil, sowohl in CHCl₃ als auch in H₂O löslich zu sein. Das bietet zusätzlich die Möglichkeit, hydrophobe Komponenten (wie zum Beispiel Ölrot) als Gast einzulagern. Neben dem durch *grafting-onto* präparierten MWPL-*g*-PMeOx_{4,3} wurden dafür zwei verschiedene PLcL-*g*-PMeOx mit 18 bzw. 35 Wiederholungseinheiten auf deren BK charakterisiert. In **Tab. 3.3.15** sind diese im Vergleich zu verschiedenen funktionalisierten TPL dargestellt.

Tab. 3.3.15: Beladungskapazität von PLcL-*g*-PMeOx (mit PMeOx 1800 und 3140 g/mol, 65 kDa und 68 kDa) und MWPL-*g*-PMeOx_{3,1} (auf m PLcL oder (156 kDa)) im Vergleich zu GHE-TPL (34 kDa), mPEGg100-TPL (78 kDa) und GHE₁₅-PEG₈₅-TPL (73 kDa). Der BK wurde als Mol Farbstoff/ Mol Träger bestimmt per UV/VIS. Der höchste BK wird fett hervorgehoben.

LM		GHE-TPL	mPEGg ₁₀₀ -TPL	GHE ₁₅ -PEG ₈₅ -TPL	MWPL- <i>g</i> -PMeOx _{3,1}	PLcL- <i>g</i> -PMeOx _{1,8}	PLcL- <i>g</i> -PMeOx _{3,1}
CHCl ₃	FINa	3,4	9,7	---	2,74 (6,69)	---	---
H ₂ O	Ölrot	---	0,0	0,15	0,05 (0,12)	0,17	0,02
CHCl ₃	Kongorot	0,02	0,3	---	0,25 (0,61)	0,1	0,1

Es zeigt sich, dass für beide Polymere mit PLcL-Kern (PLcL-*g*-PMeOx_{1,8} und PLcL-*g*-PMeOx_{3,1}) keine Fluorescein-Natrium-Einlagerung in CHCl₃ beobachtet werden konnte. In das MWPL-*g*-PMeOx_{4,3} konnte mit einer BK von 2,74 ein fast ähnlich großer Anteil an Fluorescein-Natrium wie in das hyperverzweigte GHE-TPL (BK = 3,4) eingekapselt werden. Erst das zu 100 % PEGylierte TPL übertrifft diesen BK. Unter Berücksichtigung des per ¹H-NMR berechneten Molekulargewichts von 156 kDa statt des Anteils an MWPL für die Beladungskapazität, übertrifft das MWPL-*g*-PMeOx_{4,3} mit 6,69 die BK des GHE-TPL deutlich und erreicht fast den des 100% PEGylierten TPL (9,7).

In der Aufnahme von Kongorot in CHCl₃ übertreffen beide Polymere mit PLcL-Kern (PLcL-*g*-PMeOx_{1,8} und PLcL-*g*-PMeOx_{3,1}) das GHE-TPL mit der gleichen BK von 0,1. MWPL-*g*-PMeOx_{3,1} weist mit 0,25 einen deutlich höhere BK als GHE-TPL auf und erreicht damit fast den Wert des PEGylierten TPL (0,3). Bei dieser BK ist nur der Anteil an MWPL berücksichtigt worden. Unter Annahme des per ¹H-NMR berechneten Molekulargewichts von 156 kDa übertrifft das MWPL-*g*-PMeOx_{4,3} die BK deutlich mit 0,61.

Bei der Einlagerung des hydrophoben Ölrots in H₂O übertrifft das MWPL-*g*-PMeOx_{3,1} sogar beide mit 0,05. Nur GHE₁₅-PEG₈₅-TPL, ein teil-PEGyliertes (85 %) TPL, das zusätzlich zu 15 % mit GHE funktionalisiert wurde, übertrifft mit einer BK von 0,15 diesen Wert. Hier würde die BK mit einem Molekulargewicht von 156 kDa 0,12 betragen und fast den Wert des GHE₁₅-PEG₈₅-TPL übertreffen. Diesen Wert übertrifft das PLcL-*g*-PMeOx_{1,8} mit einem Wert von 0,17 deutlich. Im Vergleich dazu sinkt die Einlagerung des Ölrots in das PLcL-*g*-PMeOx_{3,1} auf fast ein Zehntel

mit 0,02 ab. Wie beim PLcL-*g*-PBUx beobachtet, könnte dies an der Abnahme des Grades an aufgepfropften PMeOx liegen.

Zusammenfassend konnte anhand der Beladungskapazität der mit PMeOx funktionalisierten Kerne gezeigt werden, dass diese Funktionalisierung eine Alternative zur PEGylierung darstellt und durch sie eine einfach durchführbare Alternative mit ähnlichen Beladungskapazitäten entwickelt wurde. Damit konnte das Potential des PMeOx funktionalisierten PLcL- oder MWPL-Kern als Nanocontainer in H₂O oder CHCl₃ aufgezeigt werden.

3.3.3.8 Charakterisierung des Temperaturverhalten des GHE-MWPL, des PLcL, PLcL-*g*-PBUx_{2,6}

Nachdem die Eignung der PLcL-*g*-PROx-Systeme (mit R = PBUx und PPhOx) als Nanocontainer gezeigt werden konnte, ist es notwendig das temperaturabhängige Verhalten dieser Systeme zu untersuchen. So soll gewährleistet werden, dass die PROx-Schalen aufgrund ihres Temperaturverhaltens zu Temperatur getriggert Freisetzung in der Lage sind. Deswegen wurde das Temperaturverhalten der verschiedenen Core-Shell-Systeme GHE-MWPL, PLcL-*g*-PBUx_{2,6} und PLcL-*g*-PPPhOx_{3,1} per Differential Scanning Kalorimetrie (engl., DSC) untersucht. Die Proben wurden zuerst in CHCl₃ gelöst, dann getrocknet und mit einer Temperaturrampe von 10 K/min gemessen.

Es zeigt sich, dass das GHE-MWPL einen T_g bei einer Temperatur von 16 °C besitzt, siehe **Abb. 3.3.39**. Bei einer Temperatur von ca. 23 °C beginnt das GHE-MWPL dann langsam aufzuschmelzen und es besitzt ein Schmelzpunkt (T_m) bei ca. 50 °C.

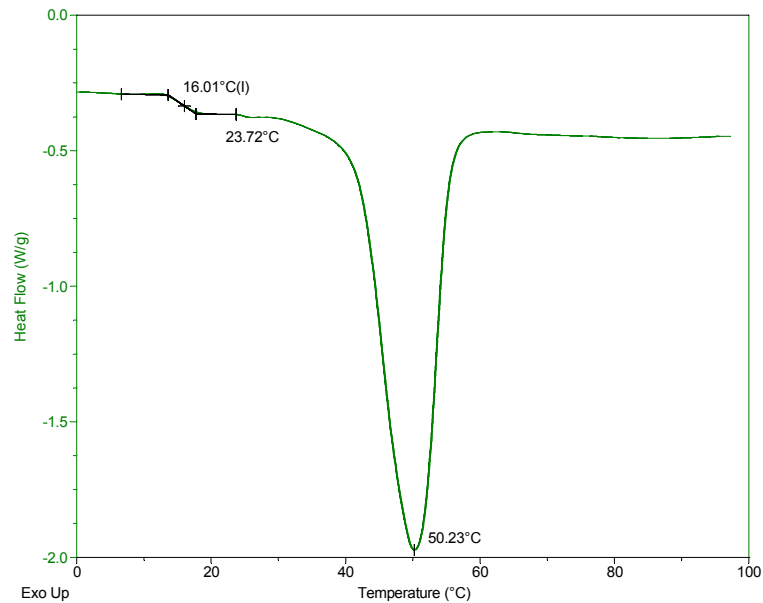


Abb. 3.3.39: Temperaturverhalten des GHE-MWPL (33.1 kDa) nach Entfernen des Lösungsmittels CHCl_3 per DSC mit einer Temperaturrampe von 10 K/min bestimmt.

Vergleicht man den T_m der reinen Stearinsäure (69 °C) mit dem T_m des GHE-PL (50 °C), so fällt auf, dass eine Absenkung des Schmelzpunktes eintritt. Die Ursache hierfür könnte der verzweigte Charakter des MWPL sein.

Bei der Synthese des PLcL wurde beim Entfernen des Lösungsmittels beobachtet, dass das PLcL bei 40 °C als gummiartige Masse vorliegt und erst nach dem Abkühlen als amorphes, brüchiges rot-oranges Material vorliegt. Um zu untersuchen inwieweit das PLcL ein etwaiges Temperaturverhalten des PLcL-*g*-PBuO $x_{2.6}$ überdecken könnte, wurde das Temperaturverhalten des PLcL untersucht, siehe **Abb. 3.3.40**.

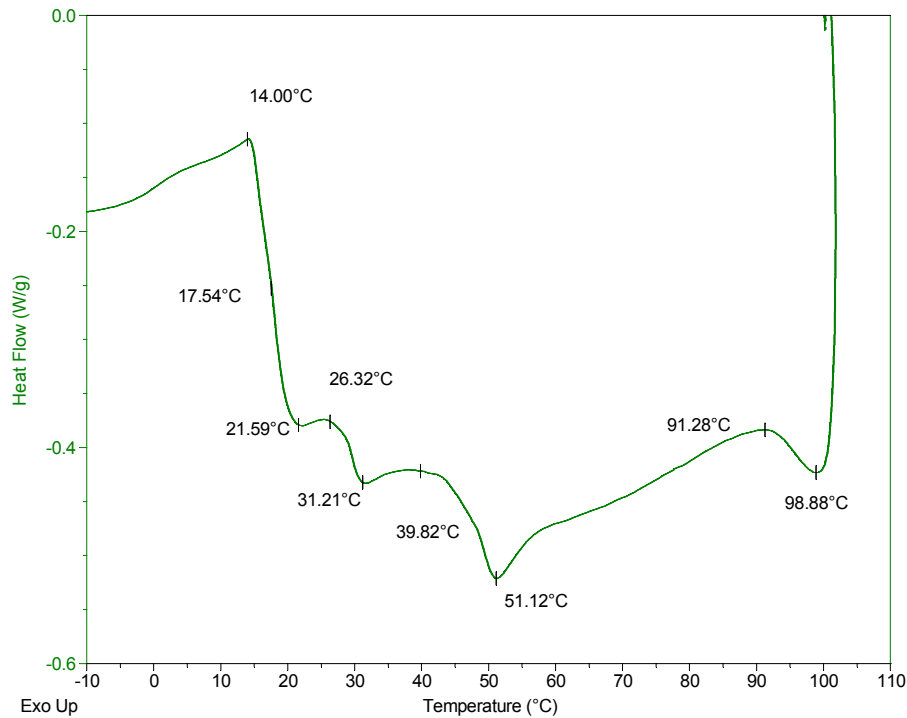


Abb. 3.3.40: Temperaturverhalten des PLcL nach dem Entfernen des Lösungsmittel CHCl_3 per DSC mit einer Temperaturrampe von 10 K/min bestimmt.

Es zeigt sich, dass das Temperaturverhalten des PLcL nicht direkt eindeutig charakterisierbar ist. Es ist nicht eindeutig, ob es sich bei den Ergebnissen der Messung um verschiedene, hintereinander folgende T_g s handelt oder um die Kombination aus verschiedenen T_m s. Das Auftreten beider Ereignisse würde das Erweichen des PLcL bei ca. 40 °C erklären. Zusätzlich wird ersichtlich, dass das PLcL den T_g des PBUx im PLcL-g-PBUx_{2.6} überdecken wird. Um zu bestimmen ob es sich um T_g s, um T_m s oder um eine Mischung beider handelt, wurde das PLcL mit einer zweiten Messung untersucht, siehe **Abb. 3.3.41**.

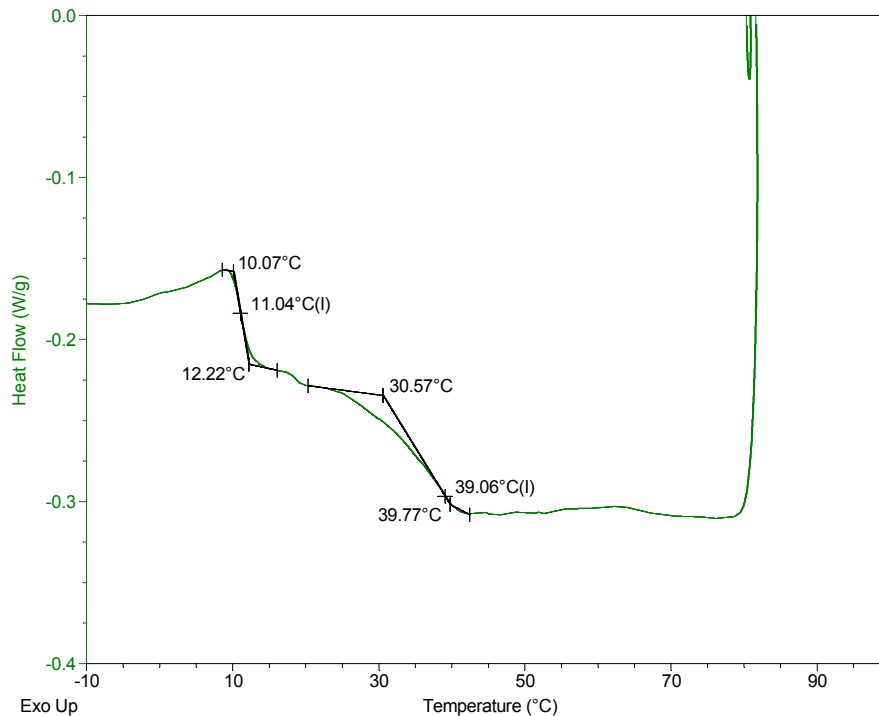


Abb. 3.3.41: Temperaturverhalten des PLcL nach dem Entfernen des Lösungsmittel CHCl_3 per DSC in einer zweiten Messung mit einer Temperaturrampe von 10 K/min bestimmt.

Bei dieser Messung scheint es eher so, dass PLcL zwei verschiedene T_g s im Bereich zwischen 10 °C und 40 °C, ca. bei 11 °C und 35 °C, besitzt, die ineinander übergehen. Definitiv kann aus dieser Messung keine Aussage getroffen werden.

Um zu überprüfen, ob kristalline Anteile in der Probe vorliegen, die einen T_m aufweisen würden, wurde das PLcL per Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) untersucht. Kristalline Anteile im PLcL würden Beugungsreflexe erzeugen. Als Ergebnis wurde für das PLcL beobachtet, dass keine Beugungsreflexe erzeugt werden konnten. Daher liegt die Probe amorph vor und bei der beobachteten Erweichung kann es sich nicht um einen Schmelzpunkt handeln.

Um nun definitiv T_g s nachweisen zu können, wurde die Probe per thermisch mechanischer Analyse (TMA) untersucht. Per TMA können die Volumenänderungen von Materialien in Temperaturabhängigkeit detektiert werden. Bei Vorliegen eines T_g s müsste aufgrund des Anstiegs des freien Volumens eine Volumenzunahme beobachtbar sein. Für die Untersuchung wurde aus PLcL unter Druck bei 50 °C eine Tablette gepresst. Diese Tablette wurde in

die TMA eingespannt und die Veränderung des Durchmessers der verdichteten Probe von ca. 600 μm Dicke bei einer Erwärmungsrate von 1 K/min vermessen. Es wurde während der Messung ein Druck von 0,05 N aufrechterhalten. In **Abb. 3.3.42** ist die Veränderung des Volumens von PLcL gegen den Temperaturverlauf abgebildet.

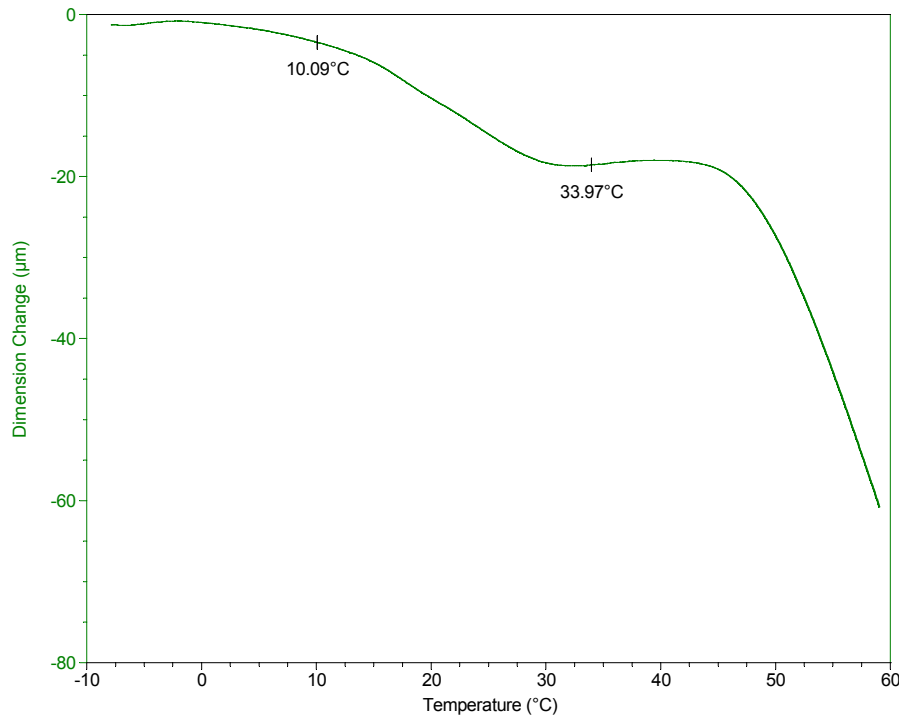


Abb. 3.3.42: Gemessene Veränderung der Dicke der PLcL-Probe nach dem Entfernen des Lösungsmittel CHCl_3 per TMA mit einer Erwärmungsrate von 1 K/min unter der Belastung von 0,05 N/cm².

Die Probe zeigt nicht die erwartete Zunahme des Durchmessers im Bereich von 10-40 °C, sondern stattdessen wird im Bereich von 10 °C eine Abnahme der Dicke beobachtet. Da der T_g auch einen Erweichungspunkt darstellt, sinkt anscheinend der Druck ausübende Stempel der TMA in der erweichten Probe ein. Bei ca. 28 °C stoppt die Abnahme des Durchmessers und er nimmt bei ca. 34 °C kurzfristig leicht zu, bevor er erneut abnimmt. Anscheinend befindet sich hier der vermutete, zweite T_g . Die durch ihn verursachte Erweichung der Probe resultiert in einem weiteren Versinken des Stempels in der Probe. Wie sich durch die DSC angedeutet hat, besitzt PLcL zwei T_g s bei ca. 11 °C und bei 34 °C.

In folge wurde nun das Temperaturverhalten des PLcL-g-PBuOx_{2,6} untersucht. In **Abb. 3.3.43** zeigt sich, dass der PLcL-Anteil den T_g des PBuOx-Anteils überlagert und nur der T_m des PBuOx bei 142,5 °C beobachtet werden kann.

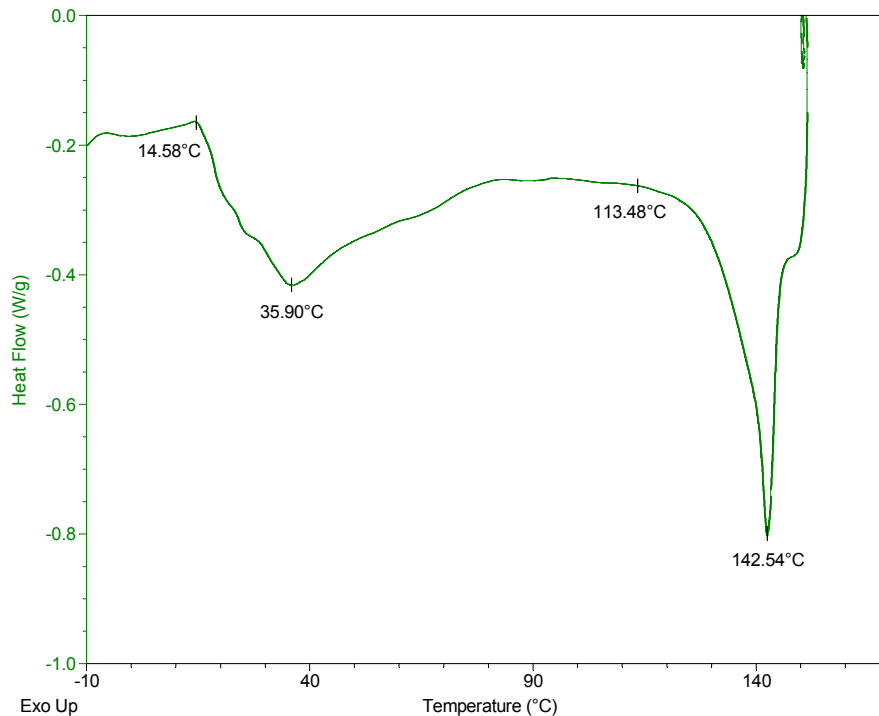


Abb. 3.3.43: Temperaturverhalten des PLcL-*g*-PBuOx_{2.6} nach dem Entfernen des Lösungsmittel CHCl₃ per DSC mit einer Aufheizrate von 10 K/min bestimmt.

Um zu überprüfen, ob das PBuOx sich als Temperatur-sensitive Schale eignet, wurde der Precursor, das reine PBuOx_{2.6}-OH, vermessen, siehe **Abb. 3.3.44**. Hier zeigt sich, dass das PBuOx_{2.6}-OH einen T_g bei 17,24 °C besitzt. Ab einer Temperatur von 113,5 °C beginnt das PBuOx aufzuschmelzen und der T_m liegt bei 148,9 °C. Da in der Literatur^[238] eigentlich für das PBuOx vor dem T_m eine Rekristallisation bei ca. 70 °C beschrieben wird, wurde die Messung des PBuOx_{2.6}-OH erneut durchgeführt (gestrichelte Linie in **Abb. 3.3.44**). Es zeigt sich, dass im Verlauf der zweiten Messung zum einen der T_g Richtung 0 °C wandert und zum anderen bei einer Temperatur von 73 °C ein Rekristallisationspeak auftritt. Da die in der Literatur beschriebenen Proben durch Fällung gewonnen werden, scheint es so, als ob bei der Präparation der Proben das langsame Entfernen des Lösungsmittels für das beobachtete Temperaturverhalten verantwortlich ist.

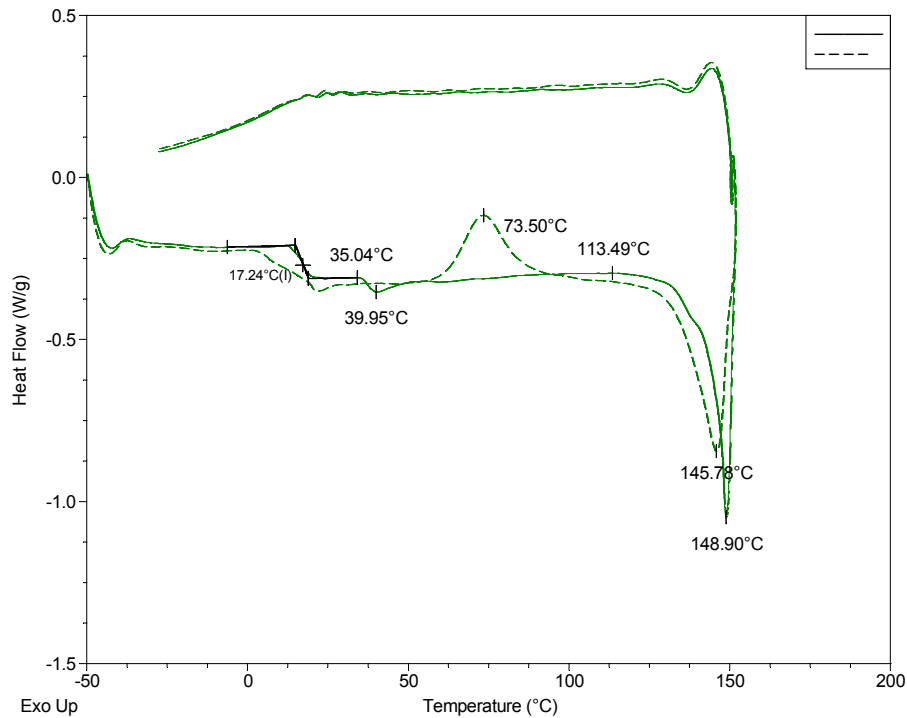


Abb. 3.3.44: Temperaturverhalten des reinen $\text{PBUx}_{2.6}\text{-OH}$ per DSC mit einer Aufheizrate von 10 K/min bestimmt. Der erste Run ist mit der gefüllten Linie abgebildet, der zweite mit einer gestrichelten.

PBUx ist somit geeignet, um oberhalb von 18 °C als Temperatur-sensitive Schale eingesetzt zu werden. Zuletzt wurde das Temperaturverhalten des $\text{PPhOx}_{3.1}\text{-OH}$ auf den in der Literatur beschriebenen T_g bei 107 °C hin untersucht^[237]. In **Abb. 3.3.45** ist das Temperaturverhalten des $\text{PPhOx}_{3.1}\text{-OH}$ oberhalb von 40 °C abgebildet. Ein T_g von 107 °C wird für das $\text{PPhOx}_{3.1}\text{-OH}$ nicht erhalten.

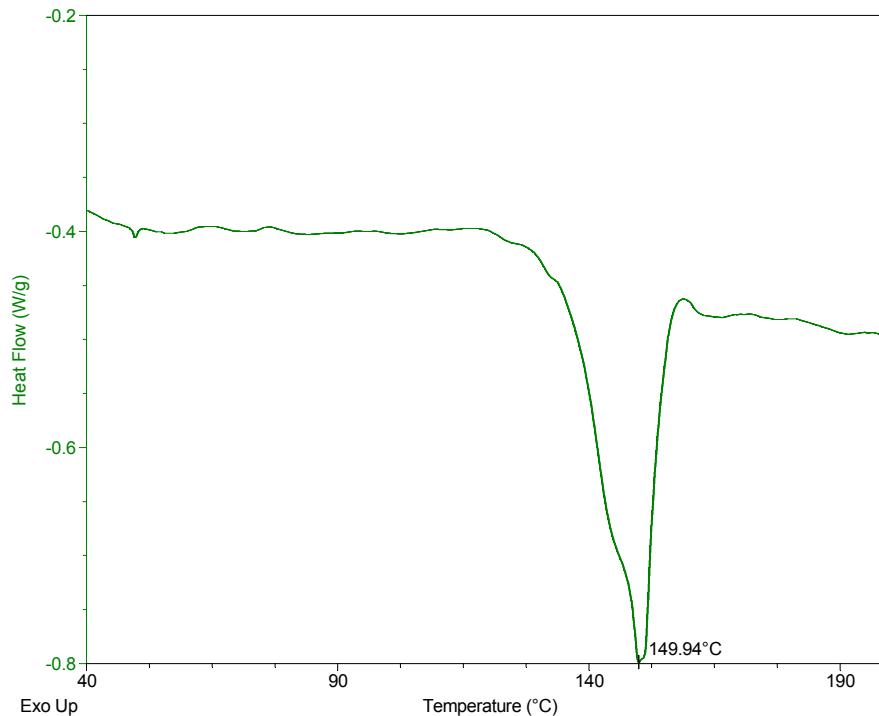


Abb. 3.3.45: Temperaturverhalten des reinen PPhOx_{3,1}-OH per DSC mit einer Temperaturrampe von 10 K/min bestimmt.

Neben einem T_m bei 150 °C kann beobachtet werden, dass nach dem kompletten Aufschmelzen des PPhOx_{3,1}-OH die Basislinie des Wärmestroms tiefer liegt als vor dem T_m . Es wird daher vermutet, dass der T_g in den Bereich des Aufschmelzens gerückt ist und unterhalb des Schmelzpeaks für eine Absenkung der Basislinie des Wärmestroms sorgt. Da der in der Literatur beschriebene T_g von 107 °C für PPhOx mit 15 kDa bestimmt wurde, könnte das niedrigere Molekulargewicht eine Ursache sein.

Nachdem die Bestimmung des Temperaturverhaltens von GHE-MWPL und PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} gezeigt hat, dass diese Core-Shell-Strukturen eine Temperatur getriggerte Freisetzung als Matrix gewährleisten könnten, wurde ihr Freisetzungverhalten charakterisiert.

3.3.4 Freisetzung aus Temperatur-responsiven Core-Shell-Filmen

Das Temperaturverhalten des GHE-MWPL (T_g bei 16 °C und T_m bei 50 °C) und PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} (2 T_g s bei ca. 11 °C und 34 °C), welches per DSC bestimmt werden konnte, zeigt, dass beide Systeme prinzipiell für eine Temperatur-sensitive

Freisetzung geeignet sind. Sie wurden deswegen auf ihre Freisetzung hin untersucht. Da beim *grafting-to* die Kettenlänge der Polyoxazolin-Schale variiert werden kann, wurde außerdem untersucht, inwieweit die Zunahme der Kettenlänge die Freisetzung aus PLcL-*g*-PBUOx_{5,1} im Vergleich zu PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} verändert. Zudem wurde durch das Freisetzungsverhalten des PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} untersucht, inwieweit eine im Messbereich nicht Temperatur-sensitive Schale die Freisetzung beeinflusst.

Für die Bestimmung der verschiedenen Freisetzungsprofile wurden Filme GHE-MWPL, PLcL-*g*-PBUOx_{2,6}, PLcL-*g*-PBUOx_{5,1} und PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} hergestellt. Dafür wurden 50 mg der Farbstoffe Bismarckbraun Y * 2 HCl, Nilblau A und Fluorescein-Natriumsalz in einer Lösung von 100 mg des entsprechenden Polymers in 1 ml CHCl₃ für 24 h dispergiert. Die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Pyridoxin*HCl wurden nur in PLcL-*g*-PBUOx_{2,6}-Lösung dispergiert. Anschließend wurde die Polymerlösung samt eingekapseltem Farbstoff/Wirkstoff vom dispergierten Farbstoff abgetrennt (PTFE-Spritzenfilter 0,2 µm). 1 ml der Lösung wurde in ein Rollrandglas auf der Fläche von 1,5 cm x 3,5 cm verteilt und das Lösungsmittel durch leichten Luftzug entfernt. Die Filme bedecken eine Fläche von 5,25 cm² und weisen eine Stärke von ca. 173 µm auf, siehe **Abb. 3.3.46**.

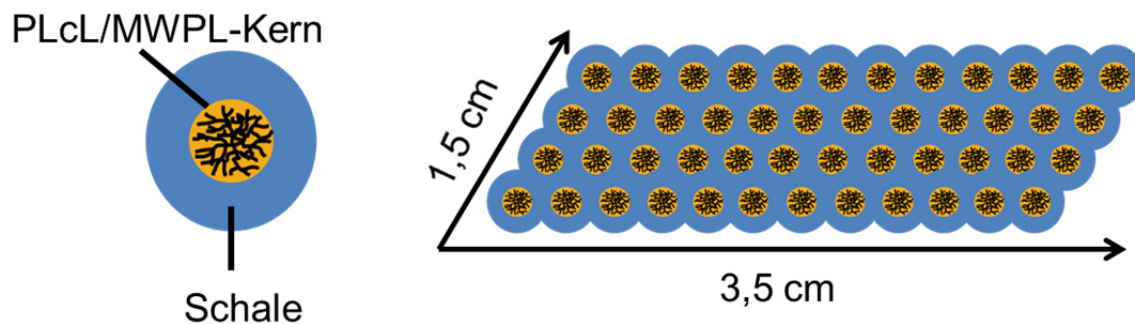


Abb. 3.3.46: Schematische Darstellung einer Nanocontainer-Schicht wie sie zum Bsp. durch das PLcL-*g*-PBUOx_{2,6} vorliegt. Mit Phasenseparationen von 20 – 40 nm in AFM-Aufnahmen ergeben sich 4325 – 2163 Schichten an Nanocontainern durch die gesamte Dicke.

Die Freisetzung wurde bei verschiedenen Temperaturen untersucht, die für die Langzeitlagerung in der Kühle (4 °C), für die kurzzeitige Lagerung vor Anwendung bei Raumtemperatur (21 °C) sowie für die Anwendung bei Körpertemperatur (37 °C) interessant sind. Experimentell wurden die Filme mit 2 ml VE-H₂O überschichtet und bei den entsprechenden Temperaturen leicht geschüttelt (125

U/min). Der Überstand (2 ml) wurde in Intervallen (1,5 h) entnommen, per UV/VIS auf den Farbstoff/Wirkstoff-Gehalt hin untersucht und durch frisches Lösungsmittel ersetzt. Die Freisetzung wurde in Prozent des Gesamtfarbstoffs gegen die Zeit aufgetragen und die Freisetzungsraten wurden nach **Gleichung 3.3.6.** bestimmt.

Gleichung 3.3.6: Formel nach der die Freisetzungsrates der verschiedenen Farbstoffe bestimmt wurde.

$$\text{Freisetzungsrates} = \frac{\text{Moleküle Farbstoff}}{\text{cm}^2 * \text{s}}$$

3.3.4.1 Freisetzung im Vergleich zu mikrowellenassistierten GHE-Polylysine

Die erste Matrix, deren Freisetzung untersucht wurde, ist GHE-MWPL. Durch die Funktionalisierung der Aminogruppen von MWPL mit Hexadecyl-Ketten, liegt ein Core-Shell-System vor, dessen Fähigkeiten in der Einkapselung von antibakteriellen, nano-skalgigen Silberpartikeln als Nanocontainer^[219] bereits erfolgreich gezeigt werden konnte. Zusätzlich konnte die Eignung des GHE-MWPL als Freisetzungsbeschichtung indirekt durch kontrollierte Freisetzung des Silbers aus GHE-TPL beschichteten Fäden gezeigt werden^[216]. Deshalb wurde untersucht, ob das GHE-MWPL prinzipiell auch eine Temperatur getriggerte Freisetzung aufweisen kann.

Entscheidend für die Temperatur getriggerte Freisetzung ist ein Temperaturverhalten, das die Diffusion des Gastmoleküls beeinflussen kann. GHE-MWPL besitzt einen T_g bei 16 °C und einen T_m bei 50 °C und weist damit ein solches Temperaturverhalten auf. In Folge wurde daher die Freisetzung bei 4 °C, 21 °C und 37 °C für die Farbstoffe Bismarckbraun Y, Nilblau A und Fluorescein-Natrium charakterisiert.

Bei der Freisetzung aus den GHE-MWPL-Filmen zeigt sich, dass Bismarckbraun Y (BBY) am stärksten freigesetzt wird, siehe **Abb. 3.3.47** Mit einer Freisetzungsrates von $4.93 \cdot 10^{20} \text{ Ns}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ können 4,25 % des Farbstoffs bei 37 °C in 15 h freigesetzt werden.

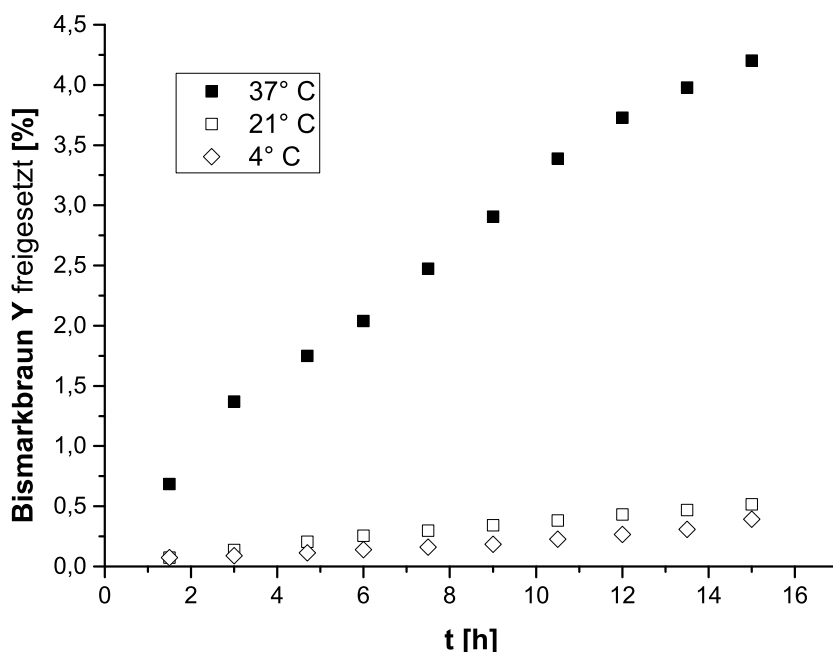


Abb. 3.3.47: Die Freisetzung des Bismarckbrauns Y * 2 HCl wurde bei verschiedenen Temperaturen aus GHE-MWPL-Filmen der Dicke von 173 μm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 442 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{BBY}} = 19588 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten GHE-MWPL-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

In **Tab. 3.3.16** ist dargestellt, dass die Freisetzung bei 37 °C im Vergleich zu 21 °C mit einer 8,2-fach schnelleren Rate und im Vergleich zu 4 °C einer 11,8-fach schnelleren Rate stattfindet.

Tab. 3.3.16: Freisetzungsraten des Bismarckbraun aus GHE-MWPL der Dicke 173 μm detektiert bei $\lambda = 442 \text{ nm}$.

T [°C]	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	$4,93 \cdot 10^{20}$	
21	$6,05 \cdot 10^{19}$	8,2
4	$4,18 \cdot 10^{19}$	11,8

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s* cm^2)

Wahrscheinlich kann das BBY aufgrund seiner schwach aciden Natur am besten aus dem GHE-MWPL austreten. BBY besitzt als Hydrochlorid einen pK_s von 5 und könnte die freien Aminogruppen im GHE-MWPL protonieren. Als Folge würde das BBY ungeladen aus dem Kern austreten.

Im Vergleich dazu wurde das positiv geladene Nilblau A (1,2 %, 8 h) bei 37 °C gehemmt freigesetzt, siehe **Abb. 3.3.48**. Zusätzlich wird deutlich, dass nach drei Stunden die Freisetzung des Nilblau A bei 4 °C und 21 °C langsam abnimmt. Anscheinend tritt am Anfang nur schwach in der Schale gebundenes Nilblau A aus.

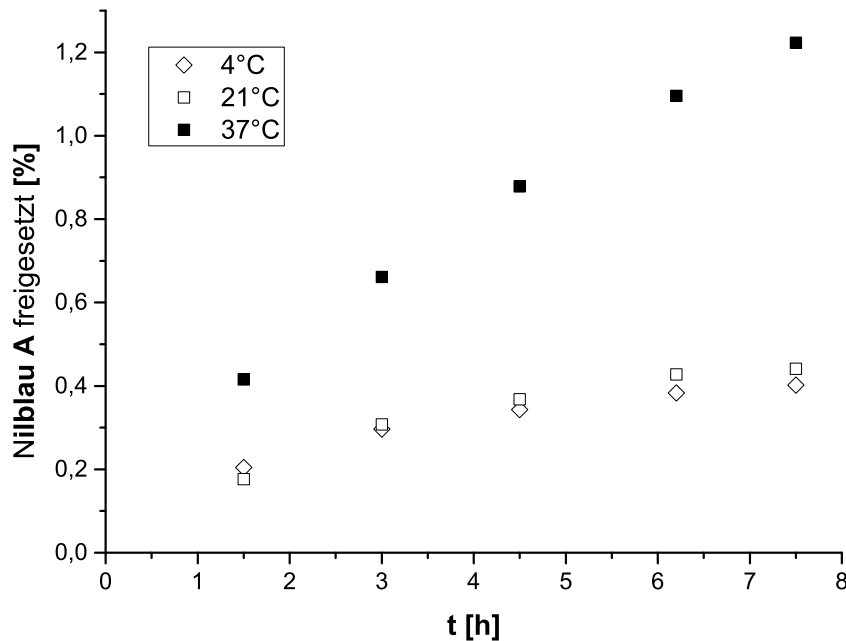


Abb. 3.3.48: Die Freisetzung des Nilblau A bei verschiedenen Temperaturen aus GHE-MWPL-Filmen der Dicke von 173 μm wurde via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 635 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{NBA}} = 55743 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten GHE-MWPL-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Um die Diffusion getrennt von solchen Effekten beobachten zu können, wurde deswegen der GHE-MWPL-Film vor der Messung der Freisetzung mit VE- H_2O gespült. In **Abb. 3.3.49** ist dargestellt wie die Diffusion nach der Konditionierung ohne Verlangsamung der Diffusion abläuft. Das positiv geladene Nilblau A (1,2 %, 8 h) wird im Vergleich dazu mit einer Rate von $4.85 \cdot 10^{19} \text{ Ns}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ bei 37 °C gehemmt freigesetzt, siehe **Tab. 3.3.17**. Das bedeutet im Vergleich zu 21 °C eine 11-fache Erhöhung und zu 4 °C eine 7-fache Erhöhung.

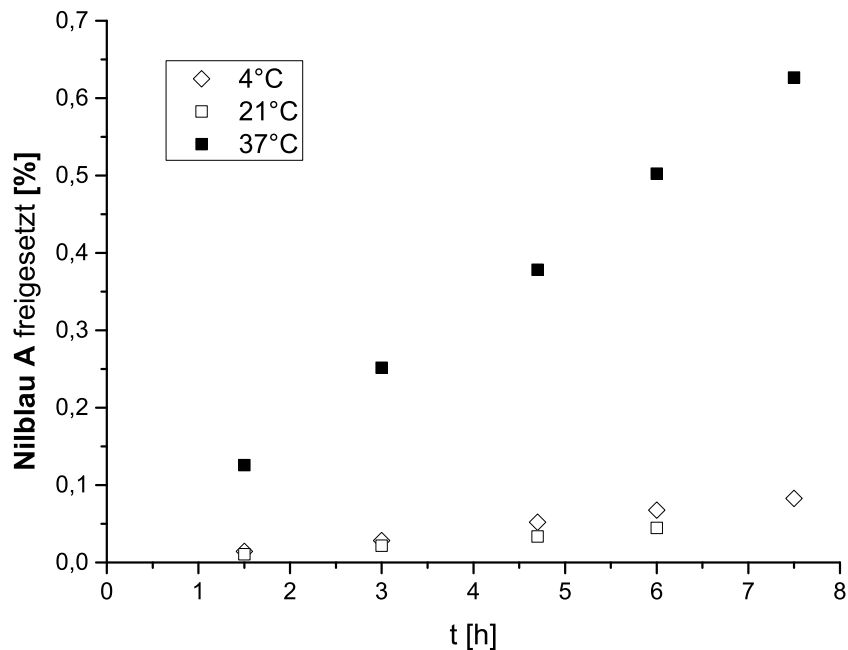


Abb. 3.3.49: Die Freisetzung des Nilblau A bei verschiedenen Temperaturen aus GHE-MWPL-Filmen der Dicke von 173 μm wurde per UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 635 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{NBA}} = 55743 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten GHE-MWPL-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Die in **Tab. 3.3.17** aufgeführten Raten zeigen, dass das Nilblau A im Vergleich zu Bismarckbraun Y um ungefähr den Faktor 10 langsamer aus der GHE-MWPL-Matrix austreten kann. Die Ursache könnte sein, dass Nilblau A im Gegensatz zu Bismarckbraun Y permanent geladen vorliegt und daher nicht die positive Ladung an die GHE-MWPL-Matrix durch Protonierung der Aminogruppen abgeben kann.

Tab. 3.3.17: Freisetzungsraten des Nilblau A aus GHE-MWPL der Dicke 173 μm detektiert bei $\lambda = 635 \text{ nm}$.

T [°C]	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	$4,85 \cdot 10^{19}$	
21	$4,38 \cdot 10^{18}$	11,1
4	$6,86 \cdot 10^{18}$	7,0

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s \cdot cm²)

Im Fall des Fluorescein-Natriumsalzes (Fluorescein-Na) kann der stärkste Effekt der temperaturabhängigen Retention im Freisetzungsprofil beobachtet werden, siehe **Abb. 3.3.50**.

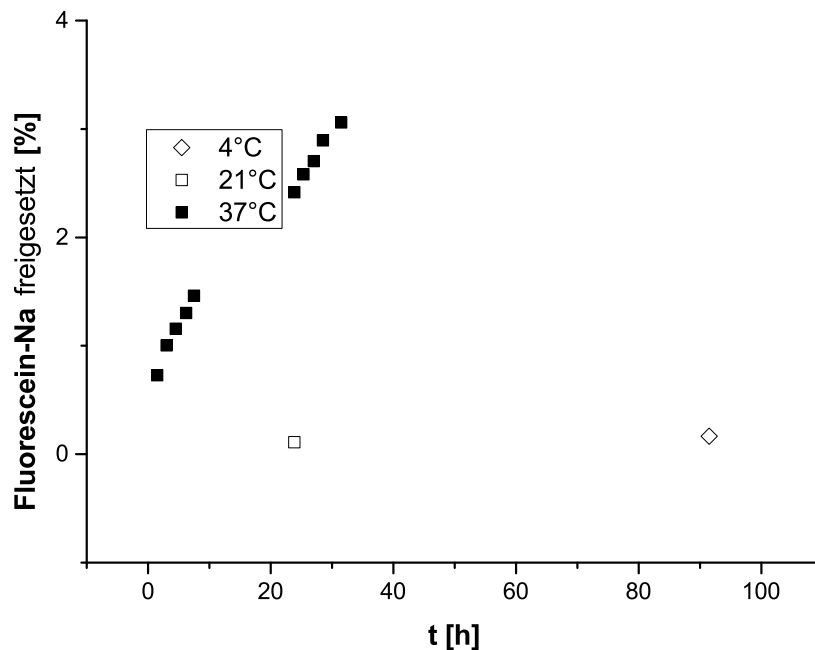


Abb. 3.3.50: Die Freisetzung des Fluorescein-Natriumsalzes wurde bei verschiedenen Temperaturen aus GHE-MWPL-Filmen der Dicke von 173 μm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{FNa}} = 93000 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten GHE-MWPL-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Fluorescein-Na tritt in den ersten 24 h bei 37 °C mit einer Rate von $1.21 \cdot 10^{19} \text{ Ns}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ aus der Matrix aus. Das bedeutet eine 41-fach geringere Freisetzungsrates verglichen mit Bismarckbraun Y. Die Freisetzung bei niedrigeren Temperaturen ist noch stärker reduziert. So konnte eine erste Freisetzung von Fluorescein-Na bei 21 °C nach über 20 h detektiert werden und für messbare Werte bei Temperaturen von 4 °C brauchte das Fluorescein-Na über 90 h. Hieraus ergibt sich die größte Beschleunigung der Freisetzung bei einer Erhöhung der Temperatur auf 37 °C. Die Rate steigt im Vergleich zu 4 °C bzw. 21 °C auf den 35-fachen bzw. 92,4-fachen Wert, siehe **Tab. 3.3.18**.

Tab. 3.3.18: Freisetzungsrates des Fluorescein-Na aus GHE-MWPL der Dicke 173 μm detektiert bei $\lambda = 491 \text{ nm}$.

T [°C]	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	$1,21 \cdot 10^{19}$	
21	$3,46 \cdot 10^{17}$	35
4	$1,31 \cdot 10^{17}$	92,4

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s* cm^2)

Als Begründung für den starken Rückhalt des Fluorescein-Na wird angenommen, dass Aminogruppen in der GHE-MWPL-Matrix teilweise protoniert vorliegen und daher Anziehungskräfte zwischen dem Fluorescein-Na und diesen Ammoniumgruppen bestehen. Für eine Freisetzung muss das so gebundene Fluorescein-Anion entlang des MWPL-Kerns von einem protonierten Amin zum anderen springen, um aus dem GHE-MWPL nach Passage der hydrophoben Alkylschale auszutreten. Als Ergebnis tritt eine starke Abstufung der Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Temperatur auf.

Die Temperatur getriggerte Freisetzung aus der GHE-MWPL-Matrix mit einem T_g bei 16 °C konnte erfolgreich gezeigt werden. Je nach Wechselwirkung zwischen Farbstoff und Matrix, ergeben sich dabei unterschiedliche Steigerungen der Freisetzung. Die beste Retention bei abgesenkten Temperaturen zeigte das Fluorescein-Natrium mit einer 35-fach bzw. 92-fach geringeren Freisetzung bei 21 °C bzw. 4 °C. Die Frage ist, inwieweit die gezeigten Effekte durch Austausch der Hexadekyl-Kette als Schale durch Temperatur-sensitives PBUx beeinflusst werden können.

3.3.4.2 Freisetzung aus PLcL-g-PBUx_{2,6}

Nach der Freisetzung aus dem GHE-MWPL wurde die Temperatur getriggerte Freisetzung aus dem PLcL-g-PBUx_{2,6} untersucht. Im Gegensatz zum GHE-MWPL, das durch die Hexadekyl-Schale hydrophobisiert vorliegt, ist das PLcL mit einer Temperatur-sensitiven Schale aus PBUx_{2,6} funktionalisiert. Der Funktionalisierungsgrad liegt jedoch deutlich unter dem des GHE-MWPL und wurde per GPC auf ca. 13 PBUx_{2,6}-Ketten pro PLcL-Kern abgeschätzt. PBUx_{2,6} besitzt neben einem T_g bei 17,2 °C auch einen T_m bei 149 °C. PBUx_{2,6} weist damit ähnlich dem GHE-MWPL ein Temperaturverhalten auf, das bei Überschreiten der Glasübergangstemperatur eine Absenkung der Barriere-wirkung des hydrophoben PBUx_{2,6} durch eine größere Beweglichkeit der Polymerketten bedeutet. In Folge wurde daher die Freisetzung bei 4 °C, 21 °C, 33 °C (als Zwischenschritt) und 37 °C für die Farbstoffe Bismarckbraun Y, Nilblau A und Fluorescein-Na charakterisiert.

Interessanterweise ist das Fluorescein-Na bei 37 °C der am stärksten freigesetzte Farbstoff mit einer Freisetzungsrate von $2,33 \cdot 10^{19} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$, siehe **Abb. 3.3.51** und

Tab. 3.3.19. Während dessen Freisetzung kann zu Beginn der ersten 24 h der Freisetzung ein leicht angedeuteter „burst“ beobachtet werden, der auch bei vorherigem Waschen auftritt. Die Freisetzungsrates bei 37 °C wird im Vergleich zu 4 °C und 21 °C um das 5,8-fache bzw. 6-fache beschleunigt. Im Vergleich zu 33 °C zeigt Fluorescein-Na bei 37 °C noch eine 3,6-fache Beschleunigung der Freisetzung.

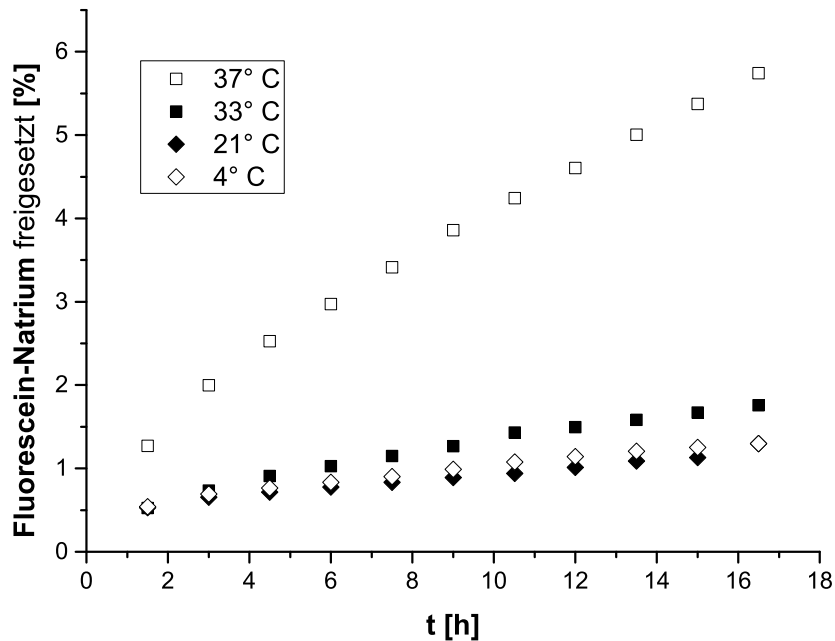


Abb. 3.3.51: Die Freisetzung des Fluorescein-Natrium wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 µm per UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491$ nm ($\epsilon_{\text{FNa}} = 93000$ cm²/mol) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl₃ der Farbstoff-gesättigten PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Lösung ($c = 100$ mg/ml) hergestellt.

Tab. 3.3.19: Freisetzungsrates des Fluorescein-Natrium aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke 173 µm detektiert bei $\lambda = 491$ nm.

T [°C]	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C	Freisetzungsrates ^{a,b}	Verhältnis zu 37 °C
37	$2,33 \cdot 10^{19}$		$1,34 \cdot 10^{19}$	
33	$6,45 \cdot 10^{18}$	3,6	$4,67 \cdot 10^{18}$	2,9
21	$3,65 \cdot 10^{18}$	6,4	$1,74 \cdot 10^{18}$	7,7
4	$4 \cdot 10^{18}$	5,8	n.b.	

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s*cm²)

^b Freisetzungsrates in den zweiten 24 h.

In den zweiten 24h tritt der burst-Effekt nicht mehr auf. Die Freisetzungsrates halbieren sich zwar im Wert, bleiben jedoch mit dem 2,9-fachen Wert im Vergleich

zu 33 °C und dem 7,7-fachen Wert im Vergleich zu 21 °C im Verhältnis zueinander gleich, siehe **Abb. 3.3.52** und **Tab 3.3.19**.

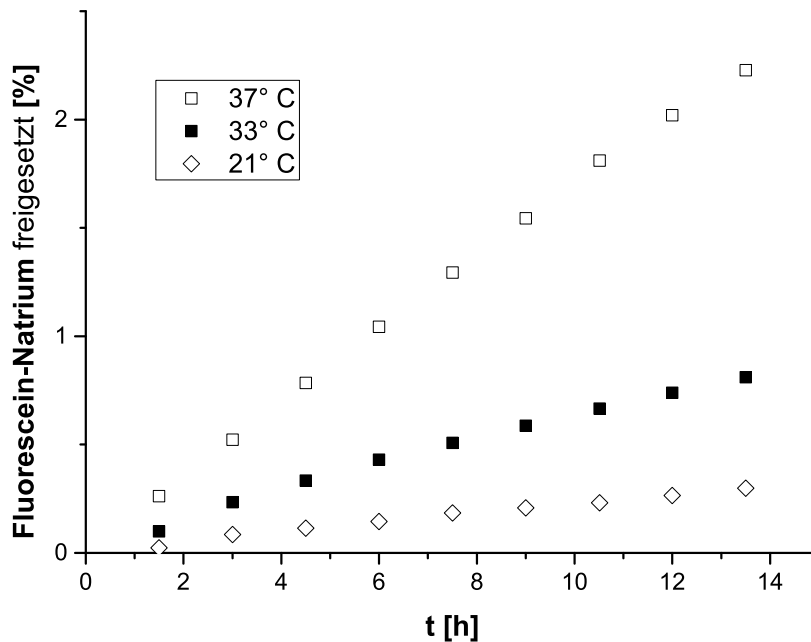


Abb. 3.3.52: Die Freisetzung des Fluorescein-Natrium wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 µm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{FNa}} = 93000 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl₃ der Farbstoff-gesättigten PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Da die gemessenen, diffundierten Konzentrationen an Fluorescein-Na in etwa denen entsprechen, die von reinem PBuOx eingekapselt werden können, wird angenommen, dass die Freisetzung des Farbstoffs durch eine Diffusion des Farbstoffs entlang der PBuOx-Ketten stattfindet. Bei 37 °C wäre die Diffusion des Fluorescein-Na dementsprechend durch eine höhere Beweglichkeit der Ketten vereinfacht.

Im Vergleich zur Diffusion von Fluorescein-Na aus GHE-MWPL ($1,21 \cdot 10^{19} \text{ Ns}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) liegt mit $2,33 \cdot 10^{19} \text{ Ns}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ ca. die doppelte Freisetzungsrates vor. Die Abstufungen zu den anderen Temperaturen sind schwächer ausgeprägt. Während GHE-MWPL im Vergleich von 37 °C zu 21 °C die 35-fache Rate aufweist und zu 4 °C die 92-fache, liegt dieses Verhältnis mit der 6,4-fachen bzw. 5,7-fachen Diffusion beim PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} nicht mehr vor. Eine denkbare Erklärung wäre,

dass der niedrigere Funktionalierungsgrad für eine schlechtere Barrierewirkung sorgt.

Der Farbstoff Bismarckbraun Y konnte innerhalb von 4 Tagen nur zu 0,8 % freigesetzt werden. Deswegen wurde dessen Profil hier nicht gezeigt. Die Freisetzung von 0,8 % liegt unter der Menge die von reinem PBUx in CHCl_3 eingekapselt werden kann. Vermutlich bestehen zwischen der PBUx-Schale und dem BBY sehr starke Wechselwirkungen. In den weiteren Freisetzungsexperimenten wurde deswegen auf den weiteren Einsatz des Bismarckbrauns verzichtet.

Nilblau A wird prozentual zur Beladung schwächer als das Fluorescein-Na freigesetzt (**Abb. 3.3.53**), obwohl die Freisetzungsrates bei 37 °C mit $2,54 \cdot 10^{20} \text{Ns}^{-1} \text{cm}^{-2}$ (siehe **Tab. 3.3.20**) um den Faktor 10 größer ist als für das Fluorescein-Na. Im Vergleich zur Freisetzung bei 4 °C bedeutet dies eine 5,7-fache Steigerung, zu 21 °C eine 2,4-fache und zu 33 °C eine 2-fache Steigerung.

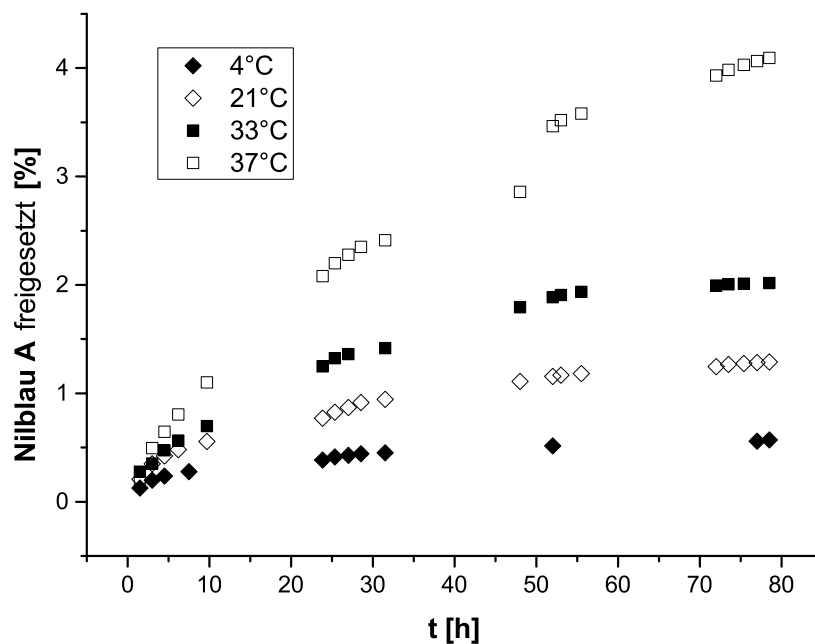


Abb. 3.3.53: Die Freisetzung des Nilblau A wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLCL-g-PBUx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 μm durch UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 635 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{NBA}} = 55743 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten PLCL-g-PBUx_{2,6}-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Tab. 3.3.20: Freisetzungsraten des Nilblau A aus PLcL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke 173 µm detektiert bei λ = 635 nm.

T [°C]	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C	Freisetzungsrates ^{a,b}	Verhältnis zu 37 °C
37	2,54*10 ²⁰		1,02*10 ²⁰	
33	1,27*10 ²⁰	2	4,97*10 ¹⁹	2,1
21	1,06*10 ²⁰	2,4	4,56*10 ¹⁹	2,2
4	4,48*10 ¹⁹	5,7	1,56*10 ¹⁹	6,5

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s*cm²)

^b Freisetzungsrates in den zweiten 24 h.

Das Ergebnis bedeutet im Vergleich zur Freisetzung aus GHE-MWPL die 5-fache Freisetzungsrates in den ersten 24 h. Anscheinend ist durch den schwächeren Funktionalisierungsgrad des PLcL die Diffusion beschleunigt worden. Interessanterweise finden sich beim Vergleich der Raten von 37 °C mit 4 °C mit dem Faktor 5,7 (PLcL-g-PBuOx_{2,6}) und dem Faktor 7 (GHE-MWPL) ähnliche Abstufungen in der Freisetzung. Der geringere Funktionalisierungsgrad des PLcL wirkt sich nicht so stark aus wie beim Fluorescein-Na, da Nilblau vermutlich als Dimer mit doppeltem Molekulargewicht stärker durch das PBuOx zurückgehalten wird.

Um auszuschließen, dass es sich bei der beobachteten Diffusion hauptsächlich um ein Herauslösen des Farbstoffs oder auch um eine durch Porenbildung bedingte Freisetzung handelt, wurden nach der Diffusion des am stärksten freigesetzten Farbstoff Fluorescein-Natriumsalz aus einem PLcL-g-PBuOx_{2,6}-Film nach der Trocknung AFM-Aufnahmen (siehe **Abb. 3.3.54**) gemacht. Es zeigt sich, dass sich nach der Diffusion des Farbstoffs sich im Film keine Poren ausbilden. Gleichzeitig wird auch deutlich, dass die zuvor beschriebene Phasenseparation des PLcL-g-PBuOx_{2,6} in 20-40 nm große Domänen beibehalten wird und durch die Diffusion keine größere Änderung erfährt.

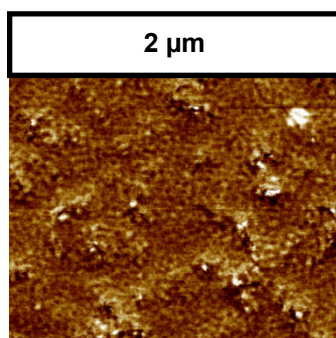


Abb. 3.3.54: Oberfläche eines Fluorescein-Na beladenen Films aus PLcL-g-PBuOx_{2,6} nach 4 Tagen Diffusion und vollständiger Trocknung vermessen per AFM (Phasenmodus). Der Bildausschnitt entspricht jeweils 2 µm Gesamtbreite.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass durch die Funktionalisierung des PLcL mit dem Temperatur sensitiven PBUx_{2,6} ein Core-Shell Nanocontainer entsteht, der durch die Variation der Temperatur gezielt zu unterschiedlichen Freisetzungen getriggert werden kann. Es wird auch deutlich, dass der geringere Funktionalisierungsgrad des PLcL eine stärkere Freisetzung ermöglicht und bei niedrigeren Temperaturen die Barrierewirkung der Schale reduziert. Im Anschluss wird durch Verdopplung der Kettenlänge des PBUx auf 5600 g/mol der Zusammenhang zwischen Dicke der temperatursensitiven Schale und der Freisetzungsrates untersucht.

3.3.4.3 Freisetzung aus PLcL-g-PBUx_{5,1}

Um den Einfluss der PBUx-Schale zu untersuchen, wurden die Freisetzungsprofile des durch eine doppelt so lange PBUx-Schale funktionalisierten PLcL-g-PBUx_{5,1} untersucht. Aus den GPC Messungen wurde für das PLcL-g-PBUx_{5,1} eine Funktionalisierung des PLcL mit 5 Ketten aus PBUx_{5,1} abgeschätzt. Dies stellt 38 % der Funktionalisierung des PLcL-g-PBUx_{2,6} dar. Für die Untersuchung der Freisetzung wurden die Farbstoffe Nilblau A und Fluorescein-Na bei 21 °C und 37 °C eingesetzt. Der Farbstoff Bismarckbraun Y wurde nicht appliziert, da die Freisetzung aus PLcL-g-PBUx_{2,6} mit 0,8 % innerhalb von 4 Tagen zu stark Fehler behaftet ist.

Die Freisetzung des Nilblau A bei 37 °C, siehe **Abb. 3.3.55**, findet mit einer Freisetzungsrates $2,4 \cdot 10^{20} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ statt (siehe **Tab. 3.3.21**). Dies bedeutet im Verhältnis zu 21 °C eine 3,1-fache Steigerung. Im Vergleich zu der Freisetzung aus PLcL-g-PBUx_{2,6} ($2,54 \cdot 10^{20} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$, 37 °C) bedeutet das eine Steigerung um 22 %. Gleichzeitig ist die Diffusion bei 21 °C stärker gehemmt ($7,6 \cdot 10^{19} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ statt $1,06 \cdot 10^{20} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ bei PLcL-g-PBUx_{2,6}).

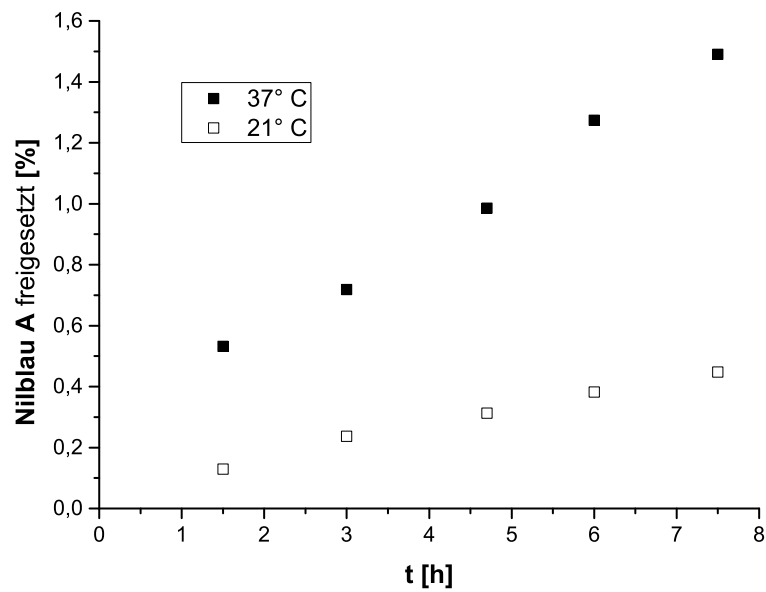


Abb. 3.3.55: Die Freisetzung des Nilblau A wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLcL-g-PBuOx_{5,1}-Filmen der Dicke von 173 μm durch UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 635 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{BBY}} = 55743 \text{ cm}^2/\text{mol}$) gemessen. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten PLcL-g-PBuOx_{5,1}-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Im Gegensatz dazu ist die Freisetzung des Fluorescein-Na, abgebildet in **Abb. 3.3.56**, aus dem PLCL-*g*-PBuOx_{5,1} stark beeinflusst.

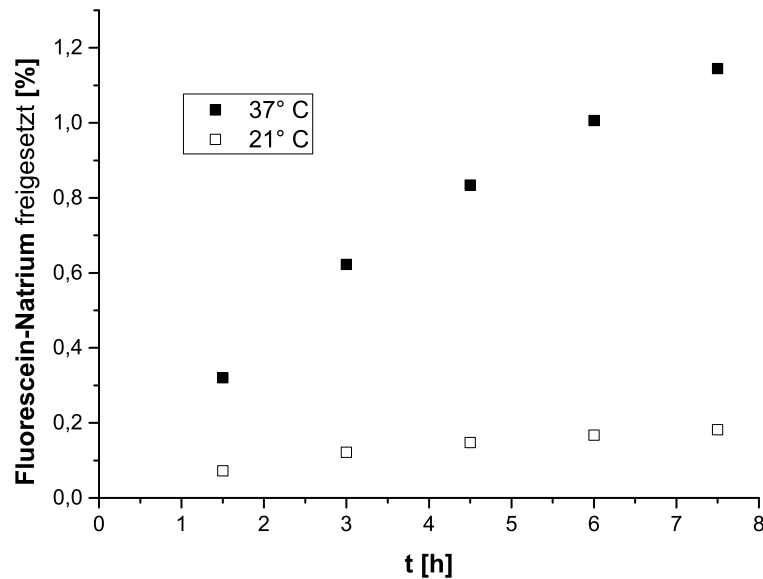


Abb. 3.3.56: Die Freisetzung des Fluorescein-Natrium wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLCL-*g*-PBuOx_{5,1}-Filmen der Dicke von 173 μm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{BBY}} = 93000 \text{ cm}^2/\text{mol}$) bestimmt. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl_3 der Farbstoff-gesättigten PLCL-*g*-PBuOx_{5,1}-Lösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$) hergestellt.

Tab. 3.3.21: Freisetzungsraten Nilblau A und Fluorescein-Natrium aus PLCL-*g*-PBuOx_{5,1}-Filmen der Dicke 173 μm detektiert bei $\lambda = 635 \text{ nm}$, bzw. $\lambda = 491 \text{ nm}$.

T [°C]	Nilblau A		Fluorescein-Na	
	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	$2,4 \cdot 10^{20}$		$7,13 \cdot 10^{18}$	
21	$7,63 \cdot 10^{19}$	3,1	$9,25 \cdot 10^{17}$	7,7

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle/(s \cdot cm²)

Es wird für das Fluorescein-Na eine Freisetzungsrates von $7,13 \cdot 10^{18} \text{ Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ bei 37 °C gefunden. Im Vergleich zu 21 °C ($9,25 \cdot 10^{17} \text{ Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$, siehe **Tab. 3.3.21**) bedeutet das eine Steigerung um den Faktor 7,7. Im Vergleich zur Diffusion aus PLCL-*g*-PBuOx_{2,6} beträgt die Rate der Freisetzung aus dem PLCL-*g*-PBuOx_{5,1} nur ca. ein Viertel. Bei Temperaturerhöhung von 21 °C auf 37 °C tritt eine gesteigerte Beschleunigung der Diffusion auf. Anscheinend wird die Diffusion des Fluorescein-Na durch die dickere PBuOx-Schale stärker reduziert als beim Nilblau A.

Generell konnte bei der Freisetzung aus dem PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} trotz abgeschätztem, geringerem Funktionalisierungsgrad keine Abnahme der Temperatur-Sensitivität der PBuOx-Schale aufgrund von Leaching beobachtet werden. Im Gegenteil steigt für das Nilblau A die temperaturabhängige Zunahme der Freisetzung von 21 °C auf 37 °C bei ähnlichen Freisetzungsraten zu PLcL-*g*-PBuOx_{2.6}. Für die Freisetzung von Fluorescein-Natrium wird eine Reduktion der Freisetzungsrates von ca. 75 % bei ähnlichen Temperatur-abhängigen Abstufungen beobachtet. Als Schlussfolgerung konnte somit gezeigt werden, dass Veränderungen der Freisetzungsraten aus PLcL-*g*-PBuOx_{5.1} direkt mit den unterschiedlichen Wechselwirkungen des entsprechenden Farbstoffs in Verbindung stehen. Infolge dessen sollte als nächstes das Freisetzungsverhalten von gering Temperatur-sensitiven Schalen untersucht werden.

3.3.4.4 Freisetzung aus dem PLcL-*g*-PPhOx_{3.1}

Freisetzungsmatrices wie GHE-MWPL und PLcL-*g*-PBuOx_{2.6} weisen im Temperaturbereich bis 37 °C eine Glasübergangstemperatur auf, die sich erfolgreich für die temperaturabhängige Freisetzung einsetzen lässt. PLcL-*g*-PPhOx_{3.1} besitzt diese Eigenschaften nicht und wurde gezielt als Vergleich zu den zuvor genannten Systemen ausgewählt, da die PPhOx-Schale erst bei einer Temperatur von 149 °C aufzuschmelzen beginnt. Laut GPC-Messungen in DMF/LiBr sollte PLcL-*g*-PPhOx_{3.1} um den PLcL-Kern 7 aufgepfropfte PPhOx_{3.1}-Ketten als nicht temperatursensitive, hydrophobe Schale um den amphiphilen PLcL-Kern aufweisen.

Um ein Temperatur abhängiges Verhalten der PPhOx-Schale beweisen zu können, wurden die Freisetzungsprofile von den beiden Farbstoffen Nilblau A und Fluorescein-Na bei 37 °C und 21 °C gemessen. Generell lässt sich sagen, dass die gemessenen Freisetzungen für beide Farbstoffe nach 12 h bei 37 °C deutlich niedriger ausfallen als bei temperatursensitiven Systemen mit PBuOx und GHE funktionalisierten Schalen. Die Freisetzungsraten (siehe **Tab. 3.3.22**) bei 37 °C liegen mit $1,3 \cdot 10^{19} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ für Nilblau A und $1,71 \cdot 10^{17} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$ für Fluorescein-Natrium um das 13-fache bzw. 136-fache niedriger (Nilblau A $2,54 \cdot 10^{20} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$, bzw. Fluorescein-Na $2,33 \cdot 10^{19} \text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$) im Vergleich zu Freisetzung aus PLcL-*g*-PBuOx_{2.6}.

Tab. 3.3.22: Freisetzungsraten von Nilblau A und Fluorescein-Natrium aus PLCL-g-PPhOx_{3,1}-Filmen der Dicke 173 µm detektiert bei λ = 635 nm, bzw. λ = 491 nm.

T [°C]	Nilblau A		Fluorescein-Na	
	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	1,3*10 ¹⁹		1,71*10 ¹⁷	
21	7,2*10 ¹⁸	5,5	8,57*10 ¹⁶	2

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle (N) / (s*cm²)

Im Vergleich zu GHE-MWPL liegen die Freisetzungsrates bei 37 °C mit 1,3*10¹⁹ Ns⁻¹cm⁻² für Nilblau A und 1,71*10¹⁷ Ns⁻¹cm⁻² für Fluorescein-Natrium immer noch um das 3,7-fache bzw. 71-fache niedriger (Nilblau A 4,85*10¹⁹ Ns⁻¹cm⁻², bzw. Fluorescein-Na 1,21*10¹⁹ Ns⁻¹cm⁻²).

Die Ergebnisse im Vergleich zu GHE-MWPL bzw. PLCL-g-PBuOx_{2,6} zeigen, dass durch den Einsatz einer nicht Temperatur-sensitiven Schale die Freisetzungsrates um den Faktor 3,5 - 71 bzw. 13 - 136 niedriger ausfallen. Zusätzlich zur Freisetzung der Farbstoffe wurden nachfolgend auch die von Modelwirkstoffen untersucht.

3.3.4.5 Freisetzung von Acetylsalicylsäure und Pyridoxin*HCl aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}

Für die Anwendung als temperatursensitive Freisetzungsbeschichtung ist es wichtig, dass aus dem PLCL-g-PBuOx_{2,6} medizinisch relevante Stoffe in ausreichender Dosis freigesetzt werden können. Für diesen Zweck wurde das ASS als probates „klassisches Schmerzmittel“ und das lebensnotwendige Pyridoxin als gut verfügbare, nicht toxische Modellsbstanz untersucht. Neben der guten Verfügbarkeit wurden diese beiden Stoffe auch aus Gründen der chemischen Struktur untersucht, die zwischen einer aromatischen Säure beim ASS und einem Pyridiniumion beim Pyridoxin*HCl mit seinem protonierten Pyridinstruktur variiert.

ASS ist strukturell dem FNa ähnlich, nachdem es durch die restlichen freien Aminogruppen des PLCL-Kerns deprotoniert wurde. Das Pyridoxin*HCl entspricht im Aufbau dem NBA oder BBY. Beide Substanzen konnten mit BKs von 726 und 64 besser als die vergleichbaren Farbstoffe eingekapselt werden. Ein Grund für

die allgemeine Erhöhung der Inkorporation dürfte in dem niedrigeren Molekulargewichten zu suchen sein, die für eine stärkere ionische Wechselwirkung der Moleküle mit dem PLCL-Kern sorgen. Da jedoch eine Halbierung der Molmasse für deutlich mehr als eine Verdopplung des BK sorgt, scheint auch die Struktur eine Rolle zu spielen. Bei ASS und Pyridoxin handelt es sich um einen aromatischen Sechsring mit Nebengruppen. Die Farbstoffe Fluorescein-Na und Nilblau A bestehen dagegen aus drei bzw. 4 kondensierten Sechsringen. Da auch das Bismarckbraun Y aus über starre Azobindungen verknüpfte Aromaten aufgebaut ist, scheint es plausibel, dass der größere sterische Anspruch dieses Farbstoffes die Inkorporation reduziert.

In **Abb. 3.3.57** ist die Freisetzung des ASS bei Raumtemperatur und 37 °C dargestellt. Es zeigt sich das die Freisetzung des ASS bei 37 °C im Verhältnis zu 21 °C 3,7-fach stärker stattfindet. Innerhalb von 6 h können so ca. 25 % des eingekapselten ASS freigesetzt werden. In **Tab. 3.3.23** sind die Freisetzungsraten aufgeführt.

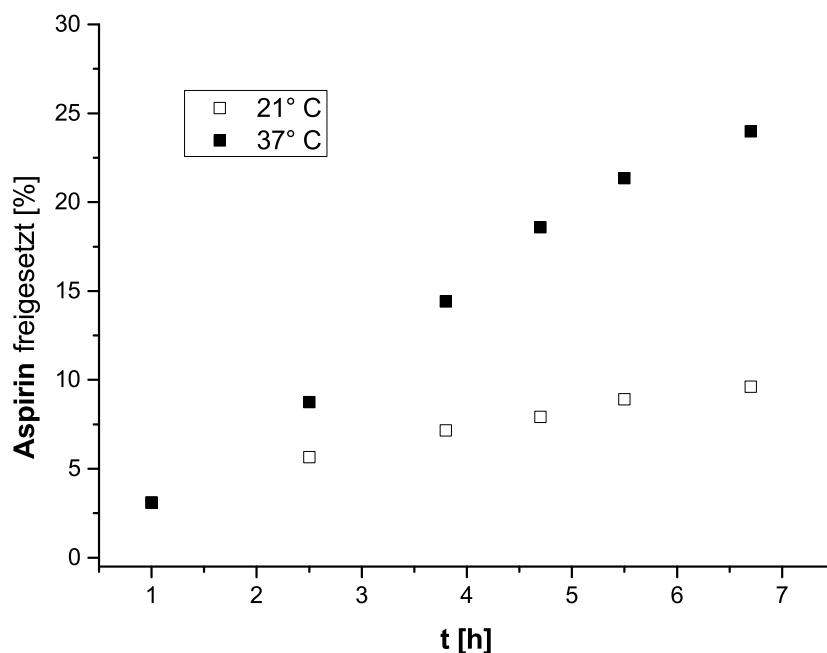


Abb. 3.3.57: Die Freisetzung der Acetylsalicylsäure wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLCL-*g*-PBUx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 µm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 275$ nm bestimmt. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl₃ der ASS-gesättigten PLCL-*g*-PBUx_{2,6}-Lösung ($c = 100$ mg/ml) hergestellt.

Für das ASS wird durch die Temperaturerhöhung von 21 °C auf 37 °C eine 3,4-fache Beschleunigung (von $3,35 \cdot 10^{20}$ auf $1,13 \cdot 10^{21}$ $\text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$) der Freisetzung beobachtet.

Tab. 3.3.23: Freisetzungsraten der Acetylsalicylsäure bzw. des Pyridoxin*HCl aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke 173 µm detektiert bei $\lambda = 275$ nm, bzw. $\lambda = 375$ nm.

T [°C]	Acetylsalicylsäure		Pyridoxin*HCl	
	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C	Freisetzungsrates ^a	Verhältnis zu 37 °C
37	$1,13 \cdot 10^{21}$		$6,67 \cdot 10^{18}$	
21	$3,35 \cdot 10^{20}$	3,4	$2,36 \cdot 10^{18}$	2,8

^a Freisetzungsrates = Anzahl Moleküle (N) / (s*cm²)

Die Freisetzung des Pyridoxin*HCl, siehe **Abb. 3.3.58**, findet mit insgesamt ca. 0,33 % freigesetztem Wirkstoff langsamer statt. Für das Pyridoxin tritt durch die Temperaturerhöhung von 21 °C auf 37 °C eine 2,8-fache Beschleunigung (von $2,36 \cdot 10^{18}$ auf $6,67 \cdot 10^{18}$ $\text{Ns}^{-1}\text{cm}^{-2}$, siehe **Tab.3.3.23**) der Freisetzung auf.

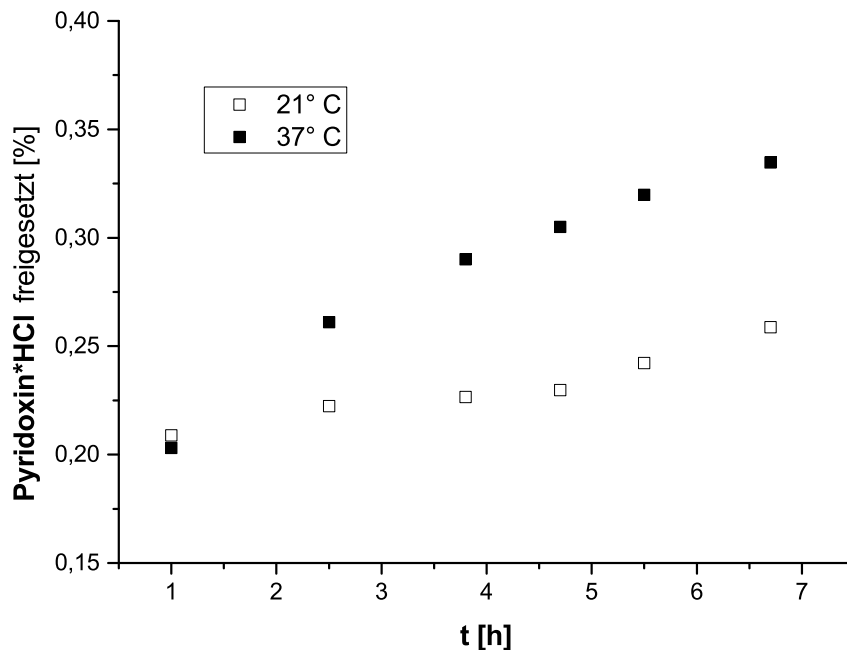


Abb. 3.3.58: Die Freisetzung des Pyridoxin*HCl wurde bei verschiedenen Temperaturen aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 µm via UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 375$ nm bestimmt. Die Filme wurden durch Trocknung des CHCl₃ der Farbstoff-gesättigten PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Lösung (c = 100 mg/ml) hergestellt.

Damit konnte auch erfolgreich die temperaturgetriggerte Beschleunigung der Freisetzung der Modelwirkstoffe aus der PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Matrix gezeigt werden. Es zeigt sich, dass die PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filme ein interessantes Material

darstellen, welches aufgrund seiner schnellen und einfachen Synthese großes Potential für den Einsatz in der temperatur-responsiven Beschichtung von Oberflächen verspricht.

4. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Materialien zu etablieren, die als magnetisch oder thermisch kontrollierte Freisetzungsmatrix dienen können. Zum einen sollten per photokatalysierter Suspensionspolymerisation magnetisch abtrennbare APCN Mikropartikel synthetisiert werden, deren Einsatz als Freisetzungssystem nach gründlicher Überprüfung der Eigenschaften und chemischen Zusammensetzung erprobt werden sollte. Zum anderen sollte die Möglichkeit der magnetischen Schalbarkeit von Magnetit-haltigen Hydrogelen und Magnetit-Pickeringemulsionen untersucht werden. Zusätzlich sollte die Art der Verzweigung von per thermischer Polykondensation synthetisiertem Polylysin, per Mikrowellen assistierter Polykondensation dargestelltem Polylysin und ebenso dargestelltem Polylysin-co-leucin untersucht werden. Letzteres sollte zur Darstellung von Core-Shell-Partikeln durch Aufpfropfen verschiedener Polyoxazolinen als Wirt-Gast-System zur Ausbildung von temperatursensitiven Freisetzungsbeschichtungen eingesetzt werden.

4.1 Magnetisch steuerbare, amphiphile Polymerconetzwirkpartikel

Die Qualität des Magnetits konnte durch Ersetzen des Sulfat-Gegenions des eingesetzten Eisensalzes durch Chlorid und Zugabe von Aceton während der Kopräzipitation unter Gegenwart von Natriumoleat und Ammoniak verbessert werden, sodass die Nanopartikel nicht mehr vom n-Heptan abgetrennt werden konnten. Per TEM konnte die Größe der vorgefundenen Partikeldurchmesser auf 5-10 nm bestimmt werden im Gegensatz zu den 10-20 nm der bisherigen Darstellungsmethode. Per photokatalysierter Suspensionspolymerisation konnten magnetisch steuerbare APCN Mikropartikel mit 0,125 Gew. % Oleat-beschichtetem Magnetit in zwei verschiedenen Ansätzen synthetisiert werden: dem bisherigen Micro-Up und einem Planschliffreaktor Set-Up. 70 % dieser Partikel konnten innerhalb von 2,5 min abgetrennt werden. REM Aufnahmen zeigten, dass die APCN Mikropartikel beider Ansätze als glatte Kugeln vorlagen. Im Gegensatz zu den Partikeln des Mikro Set-Ups (95% $\varnothing < 45 \mu\text{m}$) lagen die Partikeldurchmesser des Scale-Up per Lichtmikroskopie nur zu 75% unter $45 \mu\text{m}$ vor und beinhalteten Durchmesser größer als $75 \mu\text{m}$. Im Durchschnitt liegen die Partikel des Mikro Set-Ups mit einem Durchmesser von $42 \pm 20 \mu\text{m}$ und die des

Reaktor Set-Ups mit $48 \pm 22 \mu\text{m}$ vor. Beide liegen damit in ähnlicher Größe und Verteilung vor, auch wenn die Partikel des Reaktor Set-Ups einen ca. $8 \mu\text{m}$ größeren Durchmesser als im Mikro Set-Up aufweisen. TEM-Untersuchungen zeigten, dass durch den Einsatz des Magnetits mit kleineren Nanopartikeln ($5 - 10 \text{ nm}$) die Verteilung des Magnetits gleichmäßiger über die Partikel als maximal $30 \times 30 \text{ nm}$ (Mikro Set-Up) und $18 \times 45 \text{ nm}$ (Reaktor Set-Up) große Agglomerate vorlag. Untersuchungen der Phasenseparation per AFM ergaben für beide Systeme $18\text{-}30 \text{ nm}$ große PDMS-Phasen die durch $3\text{-}6 \text{ nm}$ breite PHEA-Stege separiert werden, was einer Struktur von $40:60$ APCNs (PHEA:PDMS) entsprechen würde. Die chemische Zusammensetzung beider Partikel konnte jedoch per ATR, EA und TGA genauer untersucht werden, siehe **Tab. 4.1.1**. Es zeigte sich, dass beide Set-Ups annähernd die anvisierte Zusammensetzung von 50 Gew. \% PHEA produzieren können. Für 70 Gew. \% PHEA wich der Mikro Set-Up leicht nach unten ab.

Tab. 4.1.1: PHEA-Anteil der jeweiligen APCN Mikropartikel (in Gew. %) bestimmt per ATR, EA und TGA.

Analytik	50 Gew. %		70 Gew. %	
	Mikro	Scale-Up	Mikro	Scale-Up
ATR	$51,3 \pm 1,9$	$51,5 \pm 1,3$	$63,3 \pm 2,2$	$78,5 \pm 4,5$
EA	49	49,3	66,8	69,2
TGA	$51,2 \pm 1,1$	$46,8 \pm 1,1$	$68,2 \pm 3$	$70,8 \pm 1,8$
Ø	50,5	49,2	66,1	72,8

Die so erhaltenen APCN Mikropartikel mit homogener verteiltem Magnetit konnten nicht schneller abgetrennt werden. Mit einer Dauer von 3 min für die magnetische Abtrennung konnte im Vergleich zu vorangegangenen Arbeiten keine Beschleunigung erzielt werden.

4.2 Magnetisch triggerbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen

Ziel dieses Kapitels war es das hydrophobisierte Magnetit in Hydrogelen zu dispergieren, um magnetisch triggerbare Hydrogele als neue Freisetzungsmatrix zu entwickeln. Durch Anlegen eines magnetischen Feldes sollte die Überführung des Hydrogels in das Sol erreicht werden.

4.2.1 Magnetisch schaltbares OHD und BOLA

Durch die Zugabe des per Oleat stabilisierten Magnetits als Aceton-Dispersion konnte ein Agglomerieren des Magnetits bei Entfernen des Lösungsmittels nach der direkten Zugabe der Dispersion auf OHD erfolgreich verhindert werden. Durch Zugabe von VE-Wasser und nachfolgendem Erwärmen auf über 60 °C konnten OHD-Hydrogele mit 6 Gew. % OHD und 0,6 – 4,8 Gew. % Magnetit hergestellt werden. Ab einer Menge von 50 mg (2,4 Gew. %) Magnetit konnte dabei eine erste Reaktionen durch magnetische Triggerung beobachtet werden. Die Kräfte reichen jedoch nicht zur Überführung des Hydrogels zum Sol aus. Ab 75 (3,6 Gew. %) mg Magnetit kann eine magnetische Triggerung beobachtet werden. Jedoch bildet sich nur anteilig ein Sol, sodass ein sehr langsames Zerfließen eintritt. Ab 100 mg Magnetit (4,7 Gew. %) kann die komplette magnetische Triggerung des Hydrogels zum Sol observiert werden. Nach 15 min hat sich das komplette Hydrogel als OHD Sol abgetrennt.

Strukturell wurden für das OHD nach Gefriertrocknung statt einer Wabenstruktur per REM „gewellte Seitenwände oder Fächern“ aufgrund des erhöhten Bedarfs an OHD für die Einlagerung des Magnetits gefunden. Die Wände verliefen in einen Abstand von 4 - 10 µm zueinander und lagen damit in den Dimensionen der OHD Hydrogele ohne Magnetit vor. Lediglich die Wandstärken variieren mit Durchmessern zwischen 0,5 – 1,2 µm stärker als bei Bieser et. al.^{[272],[144]}. In der energiedispersen Röntgenanalyse konnte die Verteilung des Magnetits innerhalb und auf der OHD-Wandstruktur bestätigt werden. Die ausgelösten Strukturen konnten nicht gefriergetrocknet und damit auch nicht analysiert werden, da sie aufgrund fehlender Stabilität zerfielen.

Nach 12 h härteten die ausgelösten OHD/Magnetit-Hydrogele ohne Sedimentation des Magnetits wieder aus und konnten beliebig oft erneut ausgelöst werden. Strukturell bildeten sich aus den Bruchstücken größere Waben (30-40 µm) aus. 2-3 µm große Bruchstücke lagen noch auf den Wänden vor und die Fernordnung der Röhren ging verloren. Die gefundenen Wandstärken lagen mit Durchmessern von 0,6-1,4 µm mit ähnlichen Werten vor.

Im Fall von BOLA (0,2 Gew. %) konnte das Magnetit (100 mg, 4,7 Gew.%) analog nur in Mikrometer-Dimensionen durch Einsatz von Ultraschall und Vortex nach dem Erwärmen auf ca. 60 °C suspendiert werden. Als Grund wurde angenommen,

dass die BOLA-Moleküle, die hydrophobisierten Magnetitnano-partikel im 2 nm großen hydrophoben Inneren nicht ausreichend stabilisieren können. Das BOLA Hydrogel lies sich durch Anlegen eines Magnetfelds innerhalb von 10 s triggern und zerfloss schlagartig als Sol. Die per REM nach Lyophilisation erhaltenen Strukturen zeigten nur andeutungsweise Röhren und Kanäle mit Durchmessern von 15-25 μm . Die Struktur der ausgelösten BOLA-Sole ließ sich aufgrund fehlender Stabilität nicht analysieren. Nach 12 h gewannen die BOLA-Sole nur Teilstabilität zurück, die sie selbst ausreichend genug stabilisierten, um lyophilisiert zu werden. Ca. 300 nm großen BOLA-Fäden bildeten dreidimensionale Netzwerke ohne Überstruktur aus.

Es konnte somit gezeigt werden, dass durch Einsatz von OHD und BOLA eine magnetische Triggerung des Gel-Sol-Übergangs mehrfach bzw. einmalig möglich ist. Insbesondere das BOLA bietet eventuell interessante Einsatzmöglichkeiten in Kombination mit anderen Cotensiden wie zum Beispiel Disponil FES77, das als ionische Komponente das Magnetit besser dispergieren könnte.

4.2.2 Magnetit-Pickeringemulsion

Formstabile Magnetit-Pickeringemulsion mit 79,2 Vol. % interner wässriger Phase (3,5 ml VE-H₂O, 83,1 Gew. %) konnte durch Dispergieren von 0,9 ml n-Heptan (14,53 Gew. % / 20,4 Vol. %) und 100 mg Magnetit (2,37 Gew. % / 0,4 Vol. %) hergestellt werden. Strukturell konnte per REM nach Trocknung an der Luft für die Magnetit-Pickeringemulsion gezeigt werden, dass die wässrige Phase größtenteils in 7 - 90 μm großen Tropfen durch 1 - 3 μm dicke Magnetitwände stabilisiert wurde. Durch Gefriertrocknung ließen sich per REM nur Hohlräume mit einem Durchmesser von 57 μm bestätigen, was wiederum auf die dünneren Magnetitwände (eher 0,03 - 1 μm) und deren zu geringe Stabilisation für den Erhalt von größeren Hohlräumen zurückgeführt wurde. Die gefundenen sphärischen Hohlräume waren durch Magnetitbrücken untereinander verbunden. Wurde die Magnetitmenge innerhalb der Wandstrukturen auf 4,64 Gew. % verdoppelt, so traten glattere Wandstrukturen mit ähnlichen Wanddicken bis über 1 μm auf. Es wird angenommen, dass Magnetit-Fraktale die Wände um das eingeschlossene VE-Wasser aufbauen. Durch Zugabe von Oleat können die Fraktale zerstört und die Magnetit Pickeringemulsion destabilisiert werden.

Durch Anlegen eines magnetischen Feldes ließ sich die Magnetit-Pickeringemulsion innerhalb 1 s ausreichend deformieren, um nicht mehr formstabil vorzuliegen. Im Gegensatz zu den Hydrogelen wurde die Stabilität jedoch wieder sofort zurückgewonnen, da die Destabilisierung nur auf der Deformation der Struktur und nicht auf dem Zerstören beruhte. Messungen der dynamischen Viskosität zeigten für die Magnetit-Pickeringemulsionen Werte von 135 mPas, die während der Messung auf 22 mPas abfielen. Es wurde angenommen, dass ein stückweises Zerstören der Emulsion die Ursache dafür darstellte, da die reinen Komponenten an sich wie VE-Wasser (1 mPas) und n-Heptan (0,4 mPas) viel niedrigere dynamische Viskositäten besitzen. Auch konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel eine Substanz wie Honig, die mit 10^4 mPas eine viel höhere dynamische Viskosität besitzt, sich nicht wie die Magnetit-Pickeringemulsion selbst stabilisieren kann. Magnetisch getriggerte Freisetzungsversuche der Modellschwarzpulver Natrium-Fluorescein aus der eingeschlossenen wässrigen Phase konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Durch Überführung der Magnetit-Nanopartikel in ein 10:90 Gemisch aus TEGDMA/BA konnte eine stabilisierte Pickering-Emulsion hergestellt werden, die durch AIBN und APS initiiert zu PHIPes mit 79,2 Vol. % interner Phase bei 65 °C synthetisiert werden konnte. Nach Entfernen des Wassers konnte als Ergebnis der Verdopplung des Phasen stabilisierenden Magnetits von 2,26 auf 4,52 Gew. %, die Beeinflussung der Porengröße per REM beobachtet werden. Während bei einem Magnetitgehalt von 2,26 Gew. % 37 % der Poren größer als 100 µm und immerhin 4 % der Poren größer als 200 µm vorlagen, reduzierte sich die Porengröße durch die Verdopplung des Magnetits. Es existierten nur noch 4 % Hohlräume mit einem Durchmesser größer als 100 µm. Ursächlich sorgte wahrscheinlich die Stabilisation der Porenwände, die durch die Verdopplung des Magnetits von 0,2 - 6 µm auf 2 - 10 µm anwachsen, für die Reduzierung der Porengröße.

Durch die Darstellung von magnetitgestützten Pickeringemulsionen konnten hiermit zum ersten Mal mit Magnetit hoch gefüllte PHIPe aus TEGDMA/BA synthetisiert werden. Durch Verdopplung des Magnetitgehalts von 2,26 Gew. %

auf 4,52 Gew. % konnte der Anteil der Hohlräume mit einem Durchmesser von über 100 μm im PHIPE um ein Drittel reduziert werden.

4.3 Amphiphile Core-Shell Partikel als Beschichtung für Temperatur responsive Freisetzung

Durch den Aufbau von Core-Shell-Partikeln basierend auf einem Polylysin oder davon abgeleitetem Kern mit Polyoxazolin-Schale sollen Temperatur-responsive Nanocontainer entworfen werden, die sich für die thermisch induzierte Freisetzung eignen.

4.3.1 Struktur von TPL, MWPL, PLcL

Zunächst konnte die Struktur des Kerns der Nanocontainer analysiert werden. Durch die vergleichende Synthese wurde thermisches Polylysin TPL (per GPC: $M_n = 10700 \text{ g/mol}$, $PDI = 1,91$), welches innerhalb von 4 Tagen (2d 160 °C, 2 d 120 °C) synthetisiert werden konnte und aus 78 Monomereinheiten besteht, dargestellt. Weitere Polylysine konnten Mikrowellen assistiert aus reinem L-Lysin (MWPL) und neutralisiertem L-Lysin*HCl (MWPLH) per Mikrowelle ($^{\circ}\text{CEM}$) bei 200 °C innerhalb von 2,5 h (2,6 % der Synthesezeit des TPL) synthetisiert werden. Für MWPL konnte per GPC ein M_n von 9200 g/mol ($PDI = 1,74$, ca. 69 Lysin-Einheiten) und für MWPLH ein M_n von 8400 g/mol ($PDI = 1,71$, ca. 63 Lysin-Einheiten) bestimmt werden. Damit wies MWPL eine um 1000 g/mol geringere Molmasse auf als das TPL und wich kaum von der des MWPLH ab, weswegen weiter nur das MWPL berücksichtigt wurde. Per DLS wurde der hydrodynamische Durchmesser (D_h) für TPL auf $7,0 \pm 1,1 \text{ nm}$ und der von MWPL auf $5,9 \pm 1,9 \text{ nm}$ bestimmt.

Es konnte für den Verzweigungsgrad aller Systeme gezeigt werden, dass die Analyse der durch thermische Hydrolyse mit TFA erhaltenen dinitrophenylierten Produkte per HPLC (DB 0,32 für TPL und 0,29 für MWPL) auf einen niedrigeren Verzweigungsgrad als 0,5 hinwies, da ein Teil der terminalen Gruppen zerfiel. Dies wurde durch Vergleiche zwischen den Signalverhältnissen der gebundenen $\epsilon\text{-NH}_2$ -Gruppen zu den ungebundenen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und HPLC-Elugramm bewiesen. Deswegen wurde die Struktur von thermisch polymerisierten TPL und

MWPL per Kombination von $^1\text{H-NMR}$ -Aufklärung in D_2O bei $\text{pH} = 2$ und in CD_3OD untersucht und erfolgreich eine nicht destruktive Nachweismethode für den Verzweigungsgrad etabliert. Für TPL ergibt sich ein DB von 0,54, der sich aus 22 terminalen (T), 21 dendritischen (D) und 35 linearen (L) Lysin-Einheiten berechnen lässt. TPL liegt damit als hyperverzweigtes Polymer vor. MWPL besitzt mit einem DB von 0,3 nur einen hoch verzweigten Charakter, der sich in 11 T, 10 D und 48 L Lysineinheiten widerspiegelt.

Durch manuelle Homogenisierung der Schmelze nach 15 min Mikrowellen-assistierter Polymerisation von L-Lysin und L-Leucin konnte L-Leucin innerhalb von 2,5 h bei $200\text{ }^\circ\text{C}$ in das Copolymer Polylysin-co-leucin (PLcL) eingebaut werden (60-63 % Ausbeute). Per $^1\text{H-NMR}$ zeigte sich, dass die eingestellten Verhältnisse mit einer Genauigkeit von 1,2 Gew. % Abweichung synthetisiert wurden. Bereits bei Einbau von 30 Gew. % L-Leucin wurde die 100 %-tige CHCl_3 -Löslichkeit erreicht. Durch Erhöhung des L-Leucingehalts von 31 auf 49,2 Gew. % stieg die Löslichkeit in Toluol von 17 auf 30 % an. Das M_n konnte weder per GPC (Druckanstieg in DMF/CHCl_3), SDS-Page (große unlösliche Anteile) noch per DLS (R_h 150 nm) exakt bestimmt werden. Untersuchungen des Molekulargewichts via SDS-PAGE im Vergleich zu MWPL legen nahe, dass PLcL ebenfalls aus 10 kDa-Struktureinheiten aufgebaut zu sein scheint und daher Molekulargewichte von 10-150 kDa für das PLcL vorliegen.

Per $^1\text{H-NMR}$ -Strukturanalyse in CD_3OD konnte der Verzweigungsgrad auf ca. 0,28 abgeschätzt werden. Strukturell bedeutet das 8 terminale und 35 lineare Lysineinheiten. Die Leucin-Einheiten liegen primär als Di- und Trimere an die freien $\alpha\text{-NH}_2$ -Gruppen der terminalen Lysine gebunden vor. In **Tab. 4.3.1** zeigt sich, dass PLcL (bei einem angenommenen M_n von 10.000 g/mol) gute Beladungskapazitäten für verschieden geladene Farbstoffe zeigt und ohne Modifizierung dem GHE-MWPL ähnliche oder höhere BKs aufweist.

Tab. 4.3.1: Beladungskapazität von PLcL (Lysingehalt 69.9 Gew.%) im Vergleich zu GHE-TPL und GHE-MWPL (Mol Farbstoff/ Mol Träger bestimmt per UV/VIS). Die Konzentration des Farbstoffs im reinen CHCl₃ wird in mmol/L angegeben.

Farbstoff	GHE-TPL	GHE-MWPL	PLcL	CHCl ₃ [mmol/L]
Nilblau A (635 nm)	---	0,37	0,31	0
Fluorescein-Natriumsalz (491 nm)	3,4	0,07	0,05	0
Bismarck Braun Y (442 nm)	---	0,12	0,63	0,001
Kongorot (515 nm)	0,02	0,014	0,026	0

4.3.2 PLcL-g-PROx und ihre Eigenschaften

Durch Mikrowellen assistierte Synthese konnten per Initiation durch Benzyltosylat verschiedene PBUOxs (Mn= 2609 g/mol, PDI = 1,26 und Mn= 5130 g/mol, PDI = 1,19), PPhOx (Mn= 3092 g/mol, PDI = 1,45) und per Methyltosylat PMeOxs (Mn= 1800 g/mol, PDI = 1,31 und Mn= 3140 g/mol, PDI = 1,3) mittels lebender kationischer Polymerisation synthetisiert werden. Die aktiven Kettenenden wurden für Grafting-to des PLcL zur Ausbildung von Core-Shell-Partikeln eingesetzt (24 h, 50 °C, 1,25 Äq. bezogen auf NH₂-Gruppen) bis auf den Teil, der als Precursor für eine OH-Terminierung mit 0,5 M KOH/MeOH zwecks Analytik entnommen wurde (siehe Mn und PDI oben). Zusätzlich wurde PMeOx_{4.3} per Grafting-onto mittels Disuccinimidylcarbonat auf MWPL aufgepfropft (DM 49,3 % per 1H-NMR). Nach Dialyse gegen Methanol (MWCO 2000 g/mol für PLcL und 5000 g/mol für MWPL) ergaben sich die in **Tab. 4.3.2** dargestellte Anzahl an Armen.

Tab. 4.3.2: Graftcopolymerer aufgeführt mit Anzahl der gebundenen PROx (Arme), dem resultierenden Molekulargewicht und dem Modifizierungsgrad der Amine des PLcLs (DG).

Polymer	Anzahl PROx gebunden ^c	Mn [g/mol]	DG [%]
PBUOx _{2.6}	12,8	43397	25,1
PBUOx _{5.1}	5,0	35892	9,8
PPhOx _{3.1}	7,3	32965	14,3
PMeOx _{1.9}	30,3	64524	59,4
PMeOx _{3.6}	18,4	67619	36,1
MWPL-g-PMeOx _{4.3}	34,5	156000	49,3

Bei der Beschichtung von Glimmeroberflächen durch Trocknung von CHCl₃-Lösungen der verschiedenen Core-Shell-Systeme (c = 0,125 mg/mL) konnten per

AFM die Ausbildung verschiedener Strukturen charakterisiert werden, siehe **Abb. 4.3.1**. Im Vergleich zu einem nicht kovalent gebundenen PLcL/PBuOx-Gemisch (**Abb. 4.3.1** links) konnte festgestellt werden, dass durch das Aufpfropfen des PROxs phasenseparierte Strukturen auftreten. Die Strukturen variieren für PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} (**Abb. 4.3.1** zweite von links; PBuOx-Phase dunkel und PLcL-Phase = 20-40 nm), PLcL-*g*-PBuOx_{5,1} (**Abb. 4.3.1** dritte von links PBuOx-Phase dunkel = 25 nm und PLcL-Phase hell = 18-40 nm) und MWPL-*g*-PMeOx_{3,1} (**Abb. 4.3.1** rechts; beide Phasen 7-15 nm, MWPL = hell).

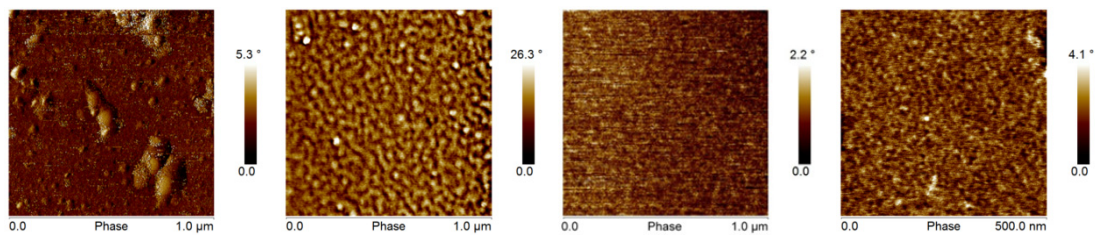


Abb. 4.3.1: AFM im Phasenmodus der PLcL/PBuOx-Mischung, des PLcL-*g*-PBuOx_{2,6}, des PLcL-*g*-PBuOx_{5,1} und des MWPL-*g*-PMeOx_{3,1} (von links nach rechts). Die entsprechenden Oberflächen wurden durch Trocknung von 0,1 ml ($c = 0,125$ mg/ml) der Polymerlösung in CHCl_3 auf Glimmer erhalten.

Zusätzlich zeigte sich, dass PLcL-*g*-PMeOx_{1,9} bei der Trocknung aus CHCl_3 stabile Polymersome von 20 - 500 nm Größe ausbildete, wohingegen PLcL-*g*-PMeOx_{3,1} erst bei erhöhter Konzentration (0,25 mg/ml) 14 - 80 nm große Polymersome stabilisierte.

Durch die Ausbildung von Core-Shell-Systemen mit PLcL-Kern wurden die in **Tab 4.3.3** aufgeführten BK s für die Einlagerung von hydrophilen Farbstoffen in CHCl_3 gefunden.

Tab. 4.3.3: Beladungskapazität von PLcL-*g*-PBuOx_{2,6} (43 kDa), PLcL-*g*-PBuOx_{5,1} (36 kDa) und PLcL-*g*-PPhOx_{3,1} (33 kDa) und einer Polymermischung von nicht kovalent gebundenem PLcL und PBuOx_{2,6}-Precursor (Mol Farbstoff/ Mol Träger bestimmt per UV/VIS).

Farbstoff/ Wirkstoff	PBuOx pur	PLcL- <i>g</i> - BuOx _{2,6}	PLcL	Mischung PLcL/BuOx _{2,6}	PLcL- <i>g</i> - BuOx _{5,1}	PLcL- <i>g</i> - PhOx _{3,1}
Nilblau A	0,00008	16,44	0,31	0,89	9,9	1,13
Fluorescein Na	0,00007	0,7	0,05	0,22	0,32	0,23
Bismarckbraun Y	0,003	4,79	0,63	0,21	2,7	n.b.
Kongorot	0	0,34	0,026	n.b.	0,16	n.b.
ASS	0	726	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pyridoxin	0	64,4	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Durch Aufpfropfen des PBUx auf das PLcL wird eine deutliche Steigerung der BKs erreicht. Für das PPhOx funktionalisierte PLcL wurden niedrigere BKs beobachtet.

Neben der Einlagerung von hydrophilen Farbstoffen in CHCl₃, konnten für die PMeOx funktionalisierten PLcL-*g*-PMeOx und MWPL-*g*-PMeOx auch BKs in Wasser bestimmt werden, siehe **Tab. 4.3.4**.

Tab. 4.3.4: Beladungskapazität von PLcL-*g*-PMeOx (mit PMeOx 1800 und 3140 g/mol, 65 kDa und 68 kDa) und MWPL-*g*-PMeOx_{3.1} (auf m PLcL oder (156 kDa)) im Vergleich zur GHE-TPL (34 kDa), mPEGg100-TPL (78 kDa) und GHE₁₅-PEG₈₅-TPL (73 kDa). Der BK wurde als Mol Farbstoff/ Mol Träger per UV/VIS bestimmt. Der höchste BK wird fett hervorgehoben.

LM		GHE-TPL	mPEGg ₁₀₀ -TPL	GHE ₁₅ -PEG ₈₅ -TPL	MWPL- <i>g</i> -PMeOx _{3.1}	PLcL- <i>g</i> -PMeOx _{1.8}	PLcL- <i>g</i> -PMeOx _{3.1}
CHCl ₃	FINa	3,4	9,7	---	2,74 (6,69)	---	---
H ₂ O	Ölrot	---	0,0	0,15	0,05 (0,12)	0,17	0,02
CHCl ₃	Kongorot	0,02	0,3	---	0,25 (0,61)	0,1	0,1

4.3.3 Temperatur-sensitive Freisetzung aus PLcL-*g*-PROx

Durch Analyse des Temperaturverhaltens mittels DSC wurde die Eignung des GHE-MWPL und PLcL-*g*-PBUx für die Freisetzung bestätigt. Für GHE-MWPL konnte ein T_g bei einer Temperatur von 16 °C und ein T_m bei ca. 50 °C detektiert werden. Für PLcL konnten T_gs bei einer Temperatur bei ca. 11 °C und 35 °C durch Kombination von DSC, WAXS und TMA festgestellt werden. Für PLcL-*g*-PBUx_{2.6} wird der T_g des PBUx vom PLcL überlagert und nur der T_m bei 142,5 °C ist ersichtlich. Bei Messung des Precursors PBUx-OH tritt ein T_g bei 17,2 °C auf. Ein Rekristallisationspeak bei 73 °C erscheint erst im zweiten Messdurchlauf. Für PPhOx wurde nur ein T_m bei 150 °C detektiert.

Durch UV/VIS Messungen konnte die Freisetzungsgeschwindigkeit der Farbstoffe/Wirkstoffe aus der Polymermatrix bestimmt werden (**Abb. 4.3.5**).

Abb. 4.3.5: Freisetzungsgeschwindigkeit bei 37 °C (Moleküle/Zeit*Oberfläche [N/cm²*s]) aus den verschiedenen Polymerfilmen und der Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zu 21 °C (in Klammern).

	GHE-MWPL	PLcL-g-PBuOx _{2,6}	PLcL-g-PBuOx _{5,1}	PLcL-g-PPhOx
Fluorescein Na	1,21*10 ¹⁹ (35)	2,33*10 ¹⁹ (6,4)	7,13*10 ¹⁹ (7,7)	1,71*10 ¹⁷ (2)
Bismarckbraun Y	4,93*10 ²⁰ (8,2)	zu gering	zu gering	zu gering
Nilblau A	4,85*10 ¹⁹ (11,1)	2,54*10 ²⁰ (2,4)	2,4*10 ²⁰ (3,1)	1,3*10 ¹⁹ (5,5)
Acetylsalicylsäure	n.b.	1,13*10 ²¹ (3,4)	n.b.	n.b.
Pyridoxin*HCl	n.b.	6,67*10 ¹⁸ (2,8)	n.b.	n.b.

Die höchste Steigerung der Freisetzungsgeschwindigkeit konnte für das GHE-MWPL beobachtet werden. Mit einer Erhöhung um das 8-35-fache konnten die Farbstoffe aus GHE-MWPL bei 37 °C freigesetzt werden. Mit PLcL-g-PBuOx_{2,6} konnte ebenfalls die temperatursensitive Steigerung der Freisetzung erreicht werden. Es zeigt eine 2-6-fache Steigerung bei größeren Freisetzungsraten. Das Aminogruppen-haltige Bismarckbraun Y kann nicht ausreichend für eine genaue Bestimmung freigesetzt werden. Die jeweils schnellsten Freisetzungsraten von Natrium-Fluorescein aus GHE-MWPL und PLcL-g-PBuOx_{2,6} sind in **Abb. 4.3.2** dargestellt.

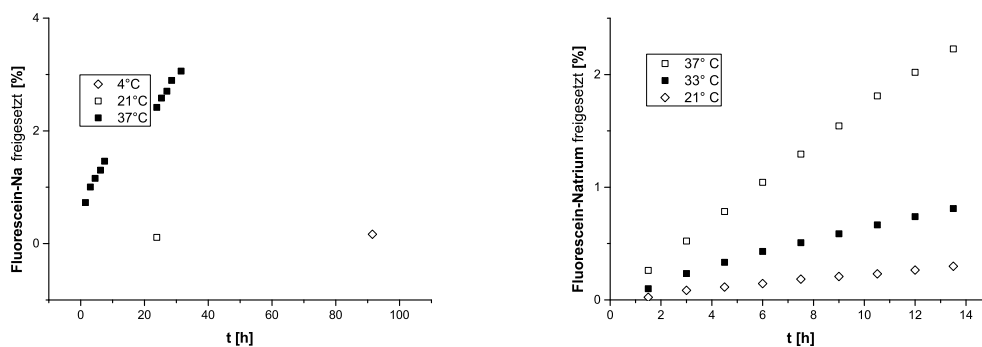


Abb. 4.3.2: Erfolgreiche Freisetzung von Fluorescein-Natrium gemessen bei verschiedenen Temperaturen aus GHE-MWPL (links) und PLcL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen (rechts) der Dicke von 173 µm durch UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491$ nm ($\epsilon_{\text{FNa}} = 93000$ cm²/mol).

Bei Verlängerung der PBuOx-Schale im Fall von PLcL-g-PBuOx_{5,1} kann für das anionische Natrium-Fluorescein eine Beschleunigung der Freisetzungsrates um das 3,3-fache beobachtet werden. Gleichzeitig erhöht sich auch die Abstufung der Freisetzung im Vergleich zu 21 °C von 6,4 auf 7,7. Für den kationischen Farbstoff

Nilblau A konnte jedoch nur ein schwacher Anstieg der Abstufung 2,4 auf 3,1 bei nahezu gleicher Freisetzungsrates bestimmt werden.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Austausch der temperatursensitiven Schale durch PPhOx in einer deutlich geringeren Freisetzungsrates für Nilblau A und Natrium-Fluorescein resultiert. Diese werden um das 3,7-fache bzw. 71-fache langsamer im Vergleich zu GHE-MWPL und 13-fache bzw. 136-fache langsamer im Vergleich zu PLCL-g-PBuOx_{2,6} freigesetzt.

Zudem konnte durch Freisetzung der beiden Modellwirkstoffe Acetylsalicylsäure ASS und Pyridoxin*HCl, siehe **Abb. 4.3.3**, erfolgreich gezeigt werden, dass die temperatursensitive Freisetzung Potential für therapeutische Einsätze zeigt.

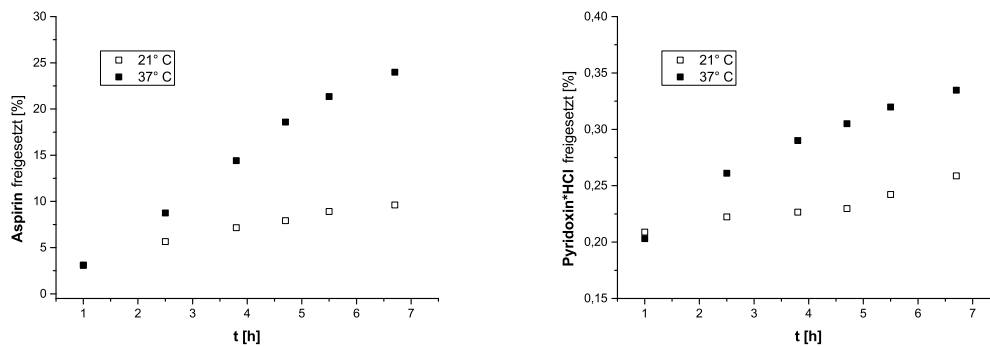


Abb. 4.3.3: Erfolgreiche Freisetzung von ASS und Pyridoxin*HCl aus PLCL-g-PBuOx_{2,6}-Filmen der Dicke von 173 μm gemessen durch UV/Vis-Spektroskopie des VE-Wassers bei $\lambda = 491 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{FNa}} = 93000 \text{ cm}^2/\text{mol}$).

5. Experimenteller Teil

5.1 Materialien

Alle Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich, Acros, ABCR und VWR in größtmöglicher Reinheit erworben. Deuterierte Lösungsmittel wurden von Armar Chemicals erworben. Alle Ausnahmen wurden unterhalb aufgeführt.

α -Chymotrypsin	E.C. 3.4.21.1 (~ 70 U/mg)	Sigma-Aldrich
2-Butyl-1,3-oxazolin	synthetisiert nach Lambermont-Thijs ^[273] 2x destilliert (CaH ₂), gelagert über Molsieb (4 Å) bei -20 °C.	
2-Methyl-2-Oxazolin	1120-64-5 ≥98 % 2x destilliert (CaH ₂), gelagert über Molsieb (4 Å) bei -20 °C.	Acros
2-Phenyl-1,3-oxazolin	7127-19-7 2x destilliert (CaH ₂), gelagert über Molsieb (4 Å) bei -20 °C.	Acros
Benzylbromid	100-39-0 >99 % 2x umkristallisiert in CHCl ₃	Acros
Bismarck Braun Y	10114-58-6	Sigma-Aldrich
Fluorescein-Natriumsalz	518-47-8	Sigma-Aldrich
Irgacure 184	1-(hydroxycyclohexyl)phenylmethanon bereitgestellt von BASF SE	
Kongorot	573-58-0	J.T.Baker
L-Lysin	56-87-1 ≥97 %	SAFC
L-Leucin	61-90-5 ≥98 %	Sigma-Aldrich
Lutensol AT 25	bereitgestellt von BASF SE	
Nilblau A	3625-57-8	Sigma-Aldrich
Ölrot	1320-06-5	Merck
PDMS _{1,0} (MA) ₂	α,ω -Dimethacryloxypropylpolydimethylsiloxan bereitgestellt durch Evonik Industries AG	
trockenes CHCl ₃	getrocknet mit konz. H ₂ SO ₄ , gesäult über trockenem AlO ₃ und nachfolgender Destillation (> 1 ppm Wasser per Karl-Fischer Titration) unter Argon über Molsieb gelagert (4 Å).	
TMSOEA	2-(trimethylsilyloxy)ethylacrylat synthetisiert ^[91] und frisch destilliert vor dem Einsatz.	

5.2 Methoden

5.2.1 Atomrasterkraftmikroskopie (AFM)

Die Messungen der Partikel wurde mit einem Nanoscope III (Digital Instruments) bei Raumtemperatur ausgeführt. Als Cantilever wurde der Typus NCL-W (Nanoprobes Inc.) eingesetzt. Vor der Vermessung wurden die Partikel mit Methanol gewaschen. Die Partikel wurden sowohl im Höhenmodus als auch im Tapping Modus analysiert. Für die Polymerfilme wurden die Messungen mit einem Veeco Dimension Icon AFM (Veeco Instruments) durchgeführt. Alle Messungen wurden im Tapping Modus und Höhenmodus mit RTE SP Kantilevern auf MICA-Objektträgern durchgeführt.

5.2.2 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

Die Messungen wurden mittels eines AAS Vario 6 (Analytik Jena AG) durchgeführt. Die Proben wurden durch Auflösen der PHEA-/PDMS Partikel in kochendem Aqua Regia und der darauf folgenden Verdünnung in deionisiertem Wasser durchgeführt.

5.2.3 Fourier Transformierte Infrarotspektroskopie per Abgeschwächte Totalreflexion (ATR-FTIR)

Die Messungen wurden mit einem Alpha FTIR Spektrometer (Bruker Corp.), welches mit einer Diamant-Laserdiode ausgestattet ist, durchgeführt. Für die Probenvorbereitung wurden Filme im Vergleich zu gemörserten Filmen und Partikel gemessen. Als Auswertungssoftware wurde Opus 6.5 (Bruker Optic GmbH) eingesetzt und erst nach erfolgter Basislinienkorrektur wurden die Messergebnisse verwendet.

5.2.4 Dialyse

Zur Dialyse wurden ZelluTrans V Serie Cellulose-Schläuche mit einer mittleren Porengröße von 1 kDa der Firma Carl Roth verwendet. Alle 12 h wurde das dementsprechende Lösungsmittel gewechselt. Um die Membran auf nichtwässrige Systeme zu konditionieren, wurde von einem 50:50 Gemisch ausgehend das gewünschte Lösungsmittel alle halbe Stunde um 5 % erhöht.

5.2.5 Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Die Lichtstreuungsmessungen wurden an einem Zeatsizer Nano Serie der Firma Malvern durchgeführt. Gemessen wurde je nach Probe in Wasser (Brechungsindex: 1,333) oder Chloroform (Brechungsindex: 1,443). Die Messtemperatur nach Equilibrierung betrug 25 °C. Vor der Messung in einer quadratischen (1 * 1 cm) Glasküvette wurden die Proben durch PTFE-Spritzenfilter von VWR mit 0,2 µm Porendurchmesser filtriert.

5.2.6 Elementaranalyse (EA)

Die Elementaranalyse wurde mit einem Leco CHNS-932 und O-Analysator VTF-900 (Fa Leco) durchgeführt. Die Probe wurde auf der o.g. Mikrowaage in Zinnkapseln (ca. 0,5 – 2,5 mg) eingewogen. Nach dem Verschließen der Zinnkapsel wurde die Probe so dem automatischen Probengeber zugeführt und im weiteren Verlauf in einem auf 1000 °C beheizten Oxidationsreaktor unter Anwesenheit eines Katalysators im Sauerstoffstrom verbrannt.

Die Sauerstoffbestimmung erfolgte separat im VTF-900 Pyrolyseofen, der unmittelbar neben dem Hauptgerät CHNS-932 aufgestellt und mit diesem verbunden war. Die ebenfalls in Zinnkapseln eingewogenen Proben wurden über den o.g. Probengeber in das auf 1350 °C aufgeheizte Pyrolyserohr eingebracht. Der gebundene Sauerstoff wurde hier am Kohlekontakt zu CO umgewandelt, welches dann im Oxidationsreaktor des Hauptgerätes zu CO₂ aufoxidiert wurde. Die weitere Bestimmung erfolgte dann in der o.g. IR-Messzelle für CO₂.

5.2.7 Gaschromatographie (GC)

Gaschromatogramme mit unmittelbar anschließender Massenspektroskopie wurden an einem Clarus SQ 8 der Fa. Perkin-Elmer ausgerüstet mit einem Clarifi™-Detektor sowie einer SMARTsource™-Ionenquelle gemessen. Die Messungen wurden mit einer CP 9003 (Chrompack) unter Benutzung einer CP-Sil-5 CB Säule (Varian) als reversed face Säulenmaterial durchgeführt. Als Detektor wurde ein Flammenionisationsdetektor (FID) mit Stickstoff als Träger eingesetzt.

5.2.8 Gelpermeations-Chromatographie (GPC)

Die Messungen wurden mit einer Viscotek GPCMax, ausgestattet mit einem RI-Detektor (55 °C) und Tosoh TSKgel GMHHR-M (5,0 µm Poren, 2x + 1x Vorsäule) Säulenset, durchgeführt. Als Flussmittel wurde aufgesalztes N,N-Dimethylformamid (DMF + LiBr, 100 mmol) bei 60 °C und einer Flussrate von 0,70 mL·min⁻¹ benutzt. Die Kalibrierung wurde mit Polystyrol-Standards (Viscotek) vorgenommen.

5.2.9 Gefriertrocknung (GF)

Proben für die Gefriertrocknung wurden in flüssigem Stickstoff ca. 15 min lang gefroren und dann an die Vakuümhähne einer Christ Gefriertrocknungsanlage (Version Alpha 1.4) gehängt und im Hochvakuum für 24 h getrocknet.

5.2.10 ¹H-Kernresonanzspektroskopie (¹H-NMR)

Die verschiedenen Spektren wurden in CDCl₃, DMSO-d₆, und CD₃OD mittels eines Bruker DRX-400 Spektrometers mit einem 5 mm Probenkopf mit 400,13 MHz für ¹H-Messungen aufgenommen. Für die Messungen wurden in etwa 50 mg der Proben eingewogen und in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst. Die Spektrenauswertung erfolgte mit der Software ¹D-NMR Manager des Softwarepakets ACDLabs 7.0.

5.2.11 Hochdrucks-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

HPLC Messungen wurden mit einer VWR-Hitachi LaChrom Elite 2000 inklusive eines analytischen DAD-Detektors (diode array detector L2455) unter Zuhilfenahme von EZchrome Elite (Agilent) als Software durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine LiChroCart 150-4.6 Säule (Merck) benutzt, die aus Gründen der Temperaturkonstanz auf 30 °C getempert wurde. Die Messungen wurden bei einem Fluss von 1 mL/min mit variierenden Lösungsmitteln variierender Zusammensetzung von entgastem, zweifach destilliertem Wasser, Acetonitril und einer 0,4 Gew. % TFA Lösung in doppelt destilliertem Wasser exerziert. Während des gesamten Experiments wurde der Betrag an der 0,4 Gew.% TFA Lösung konstant bei 1 Vol.% gehalten. Nach 5 Minuten Fluss mit 99 Vol.% Wasser und keinem Acetonitril, wurde der Acetonitril Betrag graduell auf 70 Vol.% innerhalb von 25 Minuten angehoben, was in einem Betrag von 29 Vol.%

Wasser resultierte. Dann wurde das Acetonitril auf 99 Vol. % für 5 Minuten angehoben. In Folge wurde in einem 45 min Spülzyklus die Zusammensetzung graduell wieder auf die Startbedingungen zurückgefahren. Die Auswertung wurde mit der Software Ezchrom Elite 2007 3.3.2 von Agilent durchgeführt.

5.2.12 Lichtmikroskopie

Die Aufnahmen in der Lichtmikroskopie wurden im Durchlicht (Hellfeld) mit einem AxioPlan 2 imaging Mikroskop (Carl Zeiss AG) ausgerüstet mit einer Framegrabber AxioCam HRc Kamera (Carl Zeiss AG) unter Zuhilfenahme der Software Axio Vision 4.0 (Carl Zeiss AG) hergestellt.

5.2.13 Löslichkeitstest

Zur Bestimmung der prozentualen Löslichkeit der Polymerproben in verschiedenen Lösungsmitteln (Wasser, Toluol, Chloroform) wurde eine Einwaage von jeweils 10 mg Probe in einem GC-Gläschen mit je 1 mL des Lösungsmittels gegeben und durch Schütteln, Erwärmen und Ultraschall so gut wie möglich gelöst. Mittels einer 2 mL Spritze wurde die gesamte Lösung durch einen PTFE-Spritzenfilter (0,2 µm) in ein vorher ausgewogenes leeres GC-Gläschen überführt. Dann wurde das jeweilige Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoffrückstand, welcher zuvor in Lösung gegangen war, konnte über eine Differenzwägung zum Leergewicht des GC-Gläschens ermittelt werden. Aus der Ureinwaage ergab sich dann die prozentuale Löslichkeit.

5.2.14 Mikrowelle für Synthesen

Die Mikrowellensynthesen wurden in einer „Monomode-Reaktor Mikrowelle“ vom Typ „Discover“ der Firma CEM mit Tefloneinsatz durchgeführt. Geregelt wurden die Syntheseparameter durch ein selbst erstelltes Programm über die angeschlossene Software Synergy in der Version 1,35. Als Spritzschutz für die 50 mL Rundhalskolben wurden zwei Schliffübergangsstücke (NS 29 auf NS 14,5 und NS 14,5 auf NS 29) ineinander aufgesetzt

5.2.15 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

REM-Aufnahmen wurden an einem Hitachi S4500 Gerät im niedrig-kV Aufnahmemodus mit einer Beschleunigungsspannung von 1 kV durchgeführt.

5.2.16 Röntgenpulverdiffraktogramm (XRD)

Der Oleat-beschichteten Partikel wurde mit einem Stadi P Pulverdiffraktometer (STOE & Cie GmbH, Darmstadt) ausgerüstet mit eine Cu-K α (Wellenlänge 1,540 Å) Strahlungsquelle aufgenommen. Die Proben wurden manuell gemörstert und das resultierende Pulver auf den Probenhalter per Klebeband fixiert.

5.2.17 SDS-PAGE

Für die SDS-PAGE nach der Theorie von Laemmli^[274] wurde eine Gelelektrophorese-Kammer Modell P8PS von OWL (Rochester, NY) mit 10 x 10 cm Glasplatten und 1 mm dicken Spacern (zehn Taschen) verwendet. Die Elektrophorese wurde mit einem 14 %igen Trenngel und 4 %igem Sammelgel (Zusammensetzung nach **Tab. unterhalb**) durchgeführt. Dabei wurden Spannungen von 60 Volt im Sammelgel und 160 Volt im Trenngel angelegt.

2 Gele	Trenngel (14% vernetzt)	Sammelgel (4 % vern.)
Lower Tris, 4x	3,0 mL	---
Upper Tris, 4x	---	0,75 mL
Reinstwasser	4,8 mL	1,8 mL
Acrylamid/Bisacrylamid 40%	4,2 mL	0,45 mL
APS	30 μ L	15 μ L
TEMED	15 μ L	6 μ L

Das Lower Tris (181,7 g Tris-Base; 4,0 g SDS; ad 1,0 L Reinstwasser; pH mittels HCl auf 8,8) und das Upper Tris (60,55 g Tris-Base; 4 g SDS; ad 1,0 L Reinstwasser; pH mittels HCl auf 6,8) wurden bereits zuvor hergestellt und bis zur Verwendung bei 4 °C im Kühlschrank gelagert. Die benutzte Ammoniumperoxodisulfat-Lösung (APS) wurde aus 4 g Ammoniumperoxodisulfat und 10 ml Reinstwasser hergestellt. Der verwendete Laufpuffer (30,2 g Tris-Base; 144,2 g Glycin; 10 g SDS; ad 1,0 L Reinstwasser;) wurde vor Gebrauch 1:10 mit Reinstwasser verdünnt. Zur Probenvorbereitung wurden jeweils ca. 30 mg des Polymers mit ungefähr 60 mg SDS in 10 mL Wasser gelöst. Anschließend wurden jeweils 12 μ L der wässrigen Polymerlösung mit 12 μ L Auftragspuffer/Färberlösung (1,0 mL 1 M Tris-HCl (pH=6,8); 2,0 mL 2%ige SDS-Lösung; 20,0 mg Bromphenolblau; 2,3 mL 87 %-ige Glycerinlösung; ad 8 mL Reinstwasser) vermischt und in die Gel-Taschen gefüllt. Zum Färben des Gels nach durchlaufener Elektrophorese wurde eine Variante der Silberfärbung nach

Heukeshoven^[275] verwendet. Nach der Entwicklung konnte die Gelschicht vorsichtig zur späteren Auswertung eingescannt werden.

5.2.18 Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Thermogravimetrische Untersuchungen wurden an einem STA 409-Thermogravimeter der Fa. Netzsch bei einer Heizrate von 10 Kmin^{-1} und einer Atmosphäre aus synthetischer Luft durchgeführt.

5.2.19 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Die Aufnahmen wurden mit einem Zeiss LEO 912 Omega Mikroskope (Carl Zeiss AG) erstellt. Im Element Specific Imaging Modus wurde die Magnetitverteilung in den PHEA-/PDMS Partikeln untersucht. Ultradünne Proben wurden dafür (70 nm Durchmesser) per Ultramikrotom (Diamantklinge) erstellt und auf einem Kupfergrid fixiert.

5.2.20 UV/VIS-Spektroskopie

Die Messungen wurden in dem Zweistrahlsspektralphotometer SPECORD PC 210 (Analytik Jena AG) im Referenzmodus unter Zuhilfenahme eines Mikro-Küvettenhalters (Analytik Jena AG) in Quarzglasküvetten des Typs QS (Hellma GmbH, Durchmesser 1 cm) vermessen und das entsprechende Lösungsmittel als Hintergrundmessung subtrahiert. Für die Auswertung wurde die Software WinASPECT® (Analytik Jena AG) eingesetzt.

5.3 Synthesen

5.3.1 Synthese APCN Mikropartikel

5.3.1.1 Synthese der hydrophoben Oleate-stabilisierten Magnetit-Partikel

Die Synthese basiert auf einer Kopräzipitationsverfahren nach^{[77],[115]} bei dem Fe(II) and Fe(III) Salze unter Ammoniakzugabe bei 80 °C in Gegenwart von Dekansäure ausgefällt wurde. Für diese Arbeit wurden 2 Änderungen vorgenommen: (1) Anstatt von Dekansäure wurde Natriumoleat eingesetzt. (2) Das Lösungsmittelvolumen wurde vervierfacht.

Zur Synthese von 1 g Magnetit (Fe_3O_4) wurde 0,86 g $\text{Fe(II)Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 1,4 g wasserfreies Fe(III)Cl_3 in 200 mL deionisiertem Wasser unter Argon gelöst. Die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und dann 0,7 g Natriumoleat sowie 20 mL Aceton zugegeben. Mit der Zugabe von Ammoniak (35 mL, 28 Gew. %) unter starkem Rühren (2000 U/min) wurde das Produkt schlagartig ausgefällt. Innerhalb von 5 min wurde weiteres Natriumoleat (5 x 0,2 g) zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und die Suspension wurde nach Zugabe eines Aceton/Methanol-Gemischs (300 mL, Verhältnis 2:1) magnetisch abgetrennt. Der schwarze Feststoff wurde mit demselben Gemisch gewaschen (5 x 300 mL, Aceton/Methanol 2:1). Dann wurde der Magnetit in n-Heptan (oder in Aceton) aufgenommen. Die Reinheit wurde per Röntgendiffraktogramm^[276] sowie per Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) die Größe der Partikel (4 – 20 nm) bestimmt.

5.3.1.2 Präparation der magnetischen, amphiphilen Mikropartikel im Mikro Set-Up

Amphiphile, magnetische PHEA-/PDMS Mikropartikel wurden in der modifizierten Vorschrift von Savin et al.^[111] präpariert. In einer UV-initiierten, freien radikalischen, Suspensions-polymerisation in Phosphatpuffer (pH=7, 0,1 Mol) mit 1 Gew. % Lutensol AT 25 wurden die TMSOEA-/PDMS-(MA)₂ Mikrotropfen unter magnetischem Rühren polymerisiert. An drei Stellen wurde die Vorschrift modifiziert: (1) Das magnetische Rühren wurde durch mechanisches Rühren (Typ Roti[®]-Speed-Rührer, Cal Roth GmbH, Deutschland) ersetzt, um Agglomeration zu vermeiden. (2) UV-polymerisation wurde mit anderer Leuchtquelle durchgeführt (Ultra-Vitalux, Osram GmbH, Deutschland). (3) Die Emulgatormenge wurde verdoppelt.

Mit den Modifikation ergab sich folgendes Procedere: Zu PDMS(MA)₂ (50 Gew. %: 153 mg / 70 Gew. %: 247 mg) wurde 0,15 Gew. %-tige Magnetit-Dispersion (500 µg Fe_3O_4 , 0,125 Gew.%) in n-Heptan zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde Irgacure 184 (10 mg, mol) und frisch destilliertes TMSOEA (50 Gew. %: 247 mg / 70 Gew. %: 316 mg) zugegeben und per Vortex gut vermischt (40 Hz, type Genius 3, IKA[®]-Werke GmbH & CO. KG, Deutschland). Die Monomermischung wurde in Phosphatpuffer (8 mL, 100 mM, pH = 7) mit Lutensol AT 25 (80 mg, 0,1 Gew. %) durch 4 minütiges Dispergieren per Vortex

mit 40 Hz suspendiert und für 12 min unter Rühren mit 1000 U/min unter Eiskühlung photokatalytisch polymerisiert. Dann wurde die Suspension durch magnetisches Sedimentieren innerhalb von 2,5 min abgetrennt (Permanentmagneten, Kombination von CSN32, CSN40 und FTN40, Webcraft GmbH, Schweiz). Das Sediment wurde mit weiterem Phosphatpuffer gewaschen (3x8 mL, 200 U/min) und dann über 4 Tage die Trimethylsilyl-Schutzgruppen in einem Wasser/Methanol-Gemisch (1:1, 8 mL, täglich gewechselt) entfernt. Die Partikel wurden dann getrocknet.

5.3.1.3 Präparation von magnetischen, amphiphilen Mikropartikeln im Reaktor

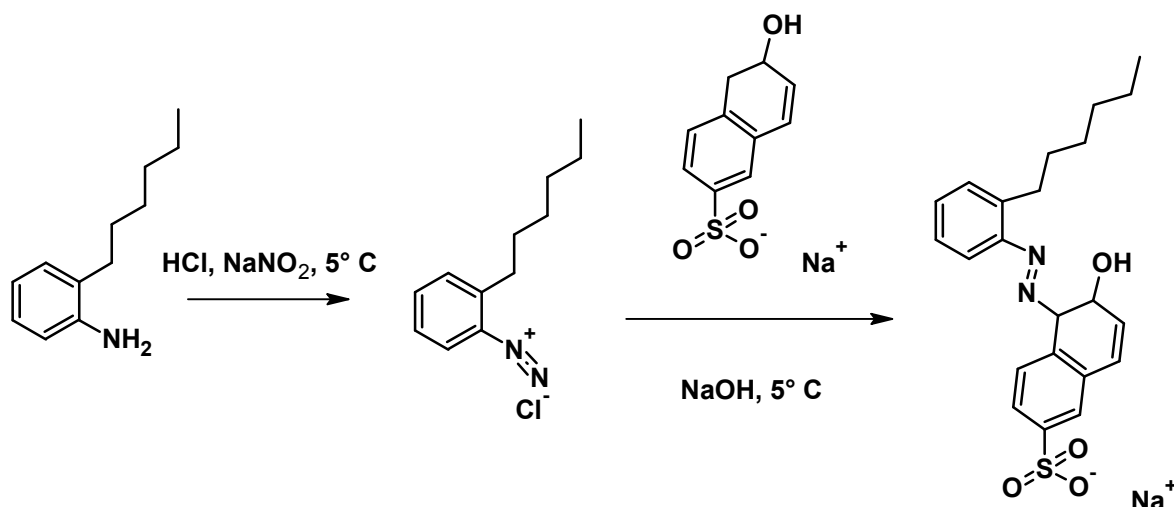
Amphiphile magnetische PHEA-/PDMS Mikropartikel wurden im Scale-Up durch weiter Modifizierung der zuvor beschriebenen Methode synthetisiert:

(1) Mechanisches Rühren wurde durch einen Flügelrührer (JUCHHEIM Laborgeräte GmbH, Deutschland) erreicht. (2) Statt Rollrandgläsern wurde ein Planschliffreaktor verwendet (500 ml). (3) Zusätzlich wurde die Photopolymerisation mit 4 Leuchtstoffröhren initiiert (Typ LT 15 W/009 UV, Narwa GmbH, Deutschland). Dementsprechend wurden andere Einwaagen verwendet: PDMS(MA)₂ (bei 50 Gew. % PHEA: 1,06 g / bei 70 Gew. % PHEA: 580 mg) und 3500 µL einer 0.15 Gew. %-igen Magnetitdispersion (1 mg/mL, 3,5 mg Fe₃O₄, 0,125 Gew. %) in n-Heptan zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde Irgacure 184 (70 mg) und frisch destilliertes TMSOEA (50% PHEA: 1,73 g / 70% PHEA: 2,21 g) zugegeben und per Vortex gut vermischt (40 Hz, type Genius 3, IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Deutschland). Die Monomermischung wurde in Phosphatpuffer (26 mL, 100 mM, pH = 7) mit Lutensol AT 25 (0,1 wt.%) gegeben und durch 4 minütiges Dispergieren per Vortex mit 40 Hz suspendiert und für 12 min unter Rühren mit 115 U/min mit zusätzlichen Lutensol/Phosphatpuffer (30 mL 1 Gew. %) photokatalytisch polymerisiert.

5.3.2 Magnetisch schaltbare Hydrogele & Pickering-Emulsionen zur Darstellung von Polymeren mit hoher interner Phase

5.3.2.1 Synthese von 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz

OHD wurde freundlicherweise von Herr Dr. Arno Bieser bereitgestellt. Im Folgenden nun die Synthesevorschrift^{[144],[272]}:



In einem 50-ml-Einhalskolben wurde 2-Hexylanilin (6,2 g, 35 mmol) in verd. HCl (7,8 ml konz. HCl mit 15 ml Wasser) gelöst. Anschließend wurde es in einem Eisbad auf eine Temperatur von 5 °C abgekühlt und eine wässrige Lösung von Natriumnitrit (2,42 g, 35 mmol in 5 ml Wasser) tropfenweise zugesetzt. Dabei ist darauf zu achten, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 0 °C und 5 °C liegt. Gegen Ende der Zugabe der Natriumnitritlösung wurde regelmäßig mit Iodidstärkepapier auf freie salpetrige Säure getestet. Die Zugabe der Nitritlösung wurde beendet, sobald der Nachweis 5 Minuten nach deren Zugabe noch positiv ausfällt. Die Diazoniumsalzlösung wurde anschließend langsam einer basischen Lösung von 2-Naphthol-6-Sulfonsäure-Natriumsalz (8,64 g, 35 mmol) mit Natriumhydroxid (4,00 g, 100 mmol) in Wasser (100 ml) bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C unter Rühren zugesetzt. Anschließend wurde für weitere 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Natriumchlorid (35 g) ausgesalzt, abgesaugt und das Retentat mit Eiswasser (100 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Folgenden durch viermalige Umkristallisation mit einer Mischung aus Ethanol/Methanol/Aceton/Wasser (3:3:4:1,v:v:v:v) gereinigt und als roter, kristalliner Feststoff erhalten. Ausbeute: 9,88 g, 65 % als roter Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm) = 15,89 (s, 1H, OH), 8,52 (d, 1H, J = 8,56, 8-H), 8,09 (d, 1H, J=1,64, 5-H), 8,02 (d, 1H, J=9,39, 10-H), 7,88 (dd, 1H, J1=1,64, J2=8,56, 7-H), 7,61-7,66 (m, 2H, 15-H, 16-H), 7,36-7,43 (m, 1H, 14-H), 7,15-7,17

(m, 1H, 13-H), 6,95 (d, 1H, $J=9,39$, 9-H), 2,61 (t, 2H, $J=7,61$, 17-H), 1,52-1,64 (m, 2H, 18-H), 1,20-1,38 (m, 6H, 19-H, 20-H, 21-H), 0,81 (t, 3H, $J=7,31$, CH₃).

¹³C-NMR (75,4 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm) = 168,02 (C-1), 145,27 (C-11), 145,13 (C-6), 144,20 (C-10), 139,73 (C-2), 132,63 (C-12), 129,54 (C-14), 129,04 (C-5), 128,36 (C-7), 126,90 (C-3), 126,48 (C-4), 125,61 (C-13), 123,96 (C-15), 120,80 (C-9), 118,98 (C-16), 116,33 (C-8), 34,88 (C-20), 31,02 (C-18), 30,66 (C-17), 28,25 (C-19), 22,00 (C-21), 13,84 (C-22).

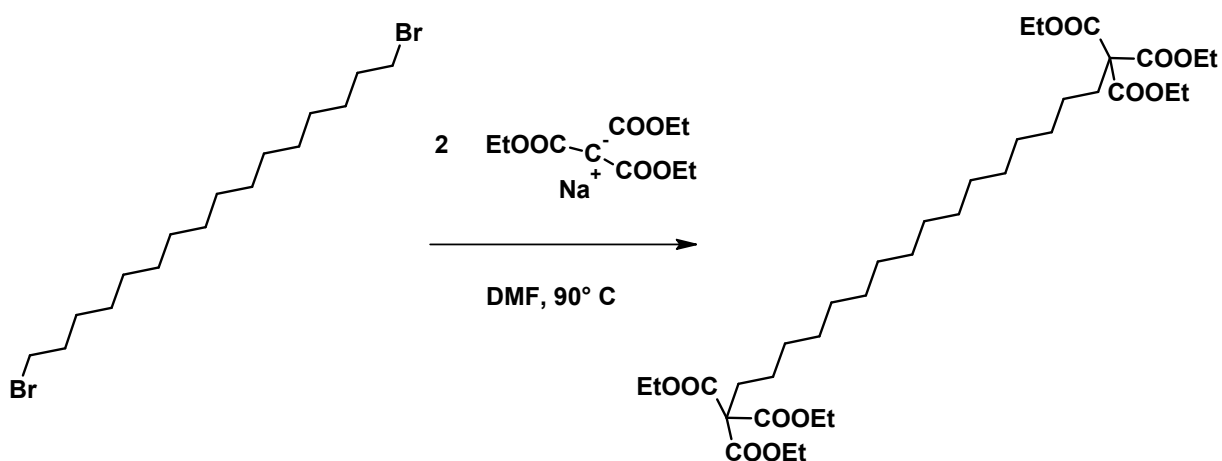
IR (KBr) $\nu \sim (\text{cm}^{-1}) = 3426, 2946, 2920, 2858, 2361, 2326, 1611, 1506, 1384, 1218, 1157, 21139, 1035, 991, 843, 773, 729, 694, 659, 651, 598, 520, 485.$

EA Ber. für C₂₂H₂₃N₂NaO₄S: C: 60,82 %, H: 5,34 %, N: 6,45 %, S: 7,38 %; Gef.: C: 60,53 %, H: 5,24 %, N: 6,38 %, S: 7,37 %.

Schmelzpunkt: 290 °C Zersetzung.

5.3.2.2 Synthese BOLA

Arborole wurden in einer 2-stufigen nukleophilen Substitutionsreaktion nach Newcombe^[145] erhalten und freundlicherweise von der Firma Henkel bereitgestellt.



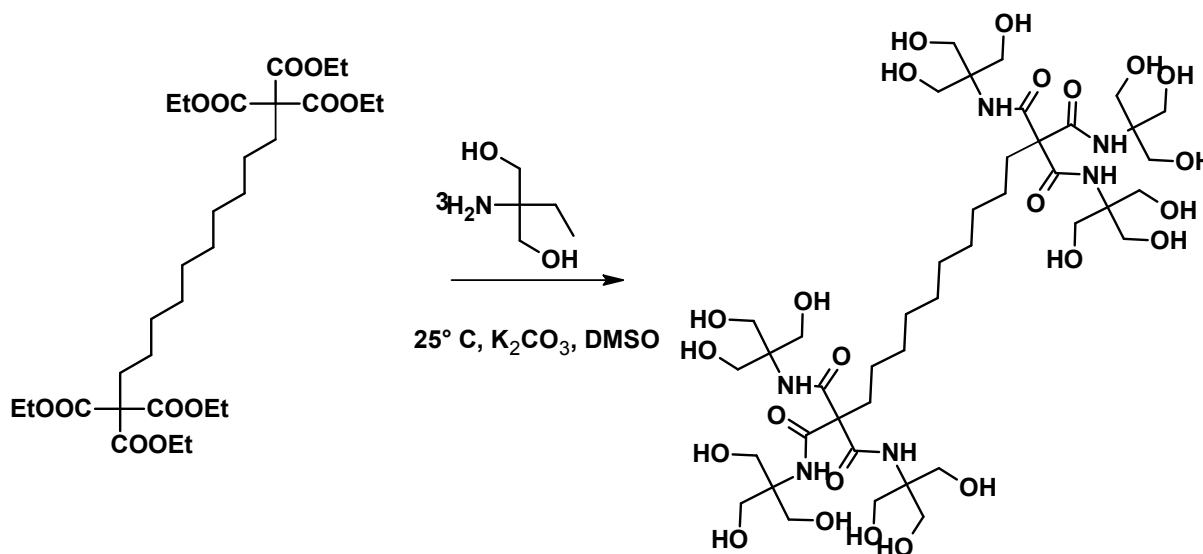
In einem ersten Schritt wurde α,ω -Dibromodekan (15 mmol) mit Triethylmethanetricarboxylat Natrium (33 mmol) in trockenem DMF (40 ml) bei 90 °C innerhalb 24 h zum Hexaethylester umgesetzt. Die Lösung wurde mit VE-Wasser (3 * 100 mL) und gesättigter NaHCO₂-Lösung (2 * 100 mL) gewaschen und über

MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und Destillation erhält man das Produkt (Ausbeute = 72-82%).

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 1,21 (tr., 6H, -CO-CH₂, *J* = 7,1 Hz), 4,20 (q., 9H, -COCH₂-CH₃, *J* = 7,1 Hz), 1,5 (s., 32H, -CH₂-).

¹³C-NMR (75,4 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 14 ppm (-CH₃), 33,5 (-C_{quart.}-CH₂-), 62 (-O-CH₂), 65,8 (C_{quart.}) und 168 (-C=O).

FT-IR: ca. 1740 cm⁻¹ (C=O), 1267 cm⁻¹ und 1223 cm⁻¹ (C-O).



Der Hexaethylester (2 mmol) wurde bei 25 °C mit einem 6-fachen Überschuss an Tris(hydroxymethyl)aminomethan (12 mmol, TRIS) unter Anwesenheit von K₂CO₃ (13 mmol) in trockenem DMSO (10 ml) umgesetzt. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Fällen unter langsamer Zugabe von Aceton zur öligen Flüssigkeit als weißer Feststoff erhalten (Ausbeute = 88-93 %).

¹H-NMR(300 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 3,7 (bs, 36H, OH-CH₂), 1,5 (bs., 36H, -CH₂-), 5,2 (bs., 6H, -NH-CO-).

¹³C-NMR(75,4 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 63,2 (OH-CH₂), 64,8 (-NH-CO-), 65,8 (C_{quart.}) und 175 (-C=O).

FT-IR: ca. 3320 cm⁻¹(O-H Bande, b); 2953, 2924, 2855 cm⁻¹(C-H Banden); 1651 cm⁻¹, 1628 cm⁻¹ (Amidbanden).

5.3.2.3 Präparation der Aceton-basierten Magnetitdispersion

Das Magnetit der nach Kapitel **5.3.1.1** hergestellten Magnetitdispersion in n-Heptan wurde mittels Magneten abgetrennt. Der Lösungsmittelüberstand wurde vorsichtig abgetrennt und das Oleat beschichtete Magnetit mit trockenem Aceton (über AlO_3 getrocknet) drei mal gespült und dann auf die Konzentration $c = 111,11$ mg/ml verdünnt. Die Dispersion wurde unter Argon gelagert.

5.3.2.4 Präparation von Magnetit-haltigem OHD-Hydrogel

Für die Herstellung des Magnetit-haltigen OHD-Hydrogels wurden 120 mg des in Kapitel **5.3.2.1** OHD (6 Gew. %) in ein Schnappdeckelglas gegeben und 0,9 ml der Magnetitdispersion (100 mg) nach kurzem Schütteln auf das OHD gegeben. Nach Entfernen des Acetons im Vakuum wurde das OHD/Magnetit mit 1,88 ml Wasser überdeckt und unter Schütteln auf 80 °C erhitzt. Nach dem vollständigen Lösen wurde das Gläschen verschlossen und langsam auf Raumtemperatur 12 h abgekühlt.

5.3.2.5 Präparation von Magnetit-haltigem BOLA-Hydrogel

Für die Herstellung des Magnetit-haltigen BOLA-Hydrogels wurden 4 mg des in Kapitel **5.3.2.2** beschriebenen BOLA (0,2 Gew. %) in ein Schnappdeckelglas gegeben und 0,9 ml der Magnetitdispersion (100 mg) nach kurzem Schütteln auf das BOLA gegeben. Nach Entfernen des Acetons im Vakuum wurde das BOLA/Magnetit mit 2 ml Wasser überdeckt und unter Schütteln auf 80 °C erhitzt. Nach dem vollständigen Lösen wurde das Gläschen verschlossen und 6 h langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das sedimentierte Magnetit wurde durch vorsichtiges Schütteln im ausgefestigtem BOLA-Hydrogel verteilt und das Hydrogel gelierte über 6 h bei 4 °C.

5.3.2.6 Xerogelee

Für die Herstellung der Xerogelee wurden die geöffneten Rollrandgläser mit 2 ml OHD/BOLA-Hydrogel zügig in flüssigen Stickstoff getaucht und dort für ca. 15 min aufbewahrt. Dann wurden sie entnommen und in einen 50 ml Einhalsrundkolben transferiert. Dieser wurde unmittelbar an den Hahn der Gefriertrocknungsanlage angeschlossen. Nach ca. 48 h wurden die Proben abgenommen und vermessen.

5.3.2.7 Magnetit-Pickeringemulsion

Für die Pickeringemulsionen wurden zu 3,5 ml VE-Wasser 0,9 ml n-Heptan einer Magnetit-Suspension der Konzentration $c = 111,11 \text{ mg/ml}$ (100 mg Magnetit) zugegeben. Für größere Mengen Magnetit wurde die Suspension fast bis zur Trockenheit eingengt und dann auf 0,9 ml n-Heptan verdünnt. Vor Zugabe wurde die Suspension kurz durch Schütteln homogenisiert, um das sedimentierte Magnetit zu dispergieren. Nach der Zugabe wurde die Pickeringemulsion durch starkes Schütteln per Vortex (40 Hz, ca. 3-4 min) präpariert.

5.3.2.8 PHIPE aus Magnetit Pickeringemulsion

Für die der PHIPE Herstellung vorhergehende Darstellung der Pickeringemulsion wurde 0,1 ml Triethyleneglykoldimethacrylat (TEGDMA) in ein Rollrandglas gegeben und mit 0,9 ml, bzw. 1,8 ml (100 bzw. 200 mg Magnetit) der Magnetit-Dispersion in Aceton versetzt. Nachdem im Vakuum das Aceton entfernt wurde, wurden 0,8 ml n-Butylacrylat (BA) zu der Magnetitdispersion gegeben. Als nächstes wurde die Monomermischung mit 50 mg 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) AIBN versetzt. Für das Erstellen der Pickeringemulsionen wurden nun 3,5 ml VE-Wasser zur BA/TEGDMA/Magnetit-Dispersion addiert. Die Suspension wurde durch starkes Schütteln per Vortex (40 Hz, ca. 3-4 min) präpariert. Um die Reaktion zu starten, wurden 20 mg Ammoniumperoxodisulfat (APDS) in 200 μl VE-Wasser zugegeben und durch Dispergieren per Vortex in der wässrigen Phase verteilt. Die Probe wurde dann 24 h auf 65 °C erhitzt und dann für weitere Untersuchungen getrocknet.

5.3.3 Synthesen PLcL

5.3.3.1 Synthese von thermischen Polylysin (TPL)

L-lysine Hydrochlorid (200 g, 1,1 mol) wurde mit einer Lösung von Natriumhydroxid (44 g, 1,1 mol) in 60 mL VE-Wasser versetzt. Die Mischung wurde 2 Tage bei 160 °C gerührt und dann 2 Tage bei 120 °C getempert. Nach 24 h wurde das Wasser aus der Reaktionsmischung durch Spülen mit Stickstoff für 2 min bei einem Druck von 0,15 bar entfernt (Innerhalb von 24 h: die ersten 10 h 9 Mal Spülen, dann 14 h ohne Spülen). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur

wurde das Rohprodukt in VE-Wasser (30 mL) gelöst. Die Lösung wurde 48 h gegen Wasser dialysiert und lyophilisiert (Ausbeute: 9,8 g, 7 %).

¹H-NMR Spektrum (D₂O, pH 10), δ (ppm) = 1,2-1,8 (m, 6,00 H, C ^{β} -H₂, C ^{γ} -H₂ und C ^{δ} -H₂), 2,2 (m, 0,06 H, C ^{α} -H₂), 2,5-2,7 (m, 0,80 H, H₂N-C ^{ϵ} -H₂), 3,0-3,2 (m, 1,20 H, (O=)CNH-C ^{ϵ} -H₂), 3,2-3,4 (m, 0,60 1 H, H₂N-C ^{α} -H), 4,1-4,3 (m, 0,37 H, (O=)CNH-C ^{α} -H).

¹H-NMR Spektrum (D₂O, pH 2), δ (ppm) = 1,2-1,8 (m, 6,00 H, C ^{β} -, C ^{γ} - and C ^{δ} -H₂), 2,2 (m, 0,06 H, C ^{α} -H₂), 2,9-3,0 (m, 0,80 H, H₃N⁺-C ^{ϵ} -H₂), 3,0-3,3 (m, 1,20 H, (O=C)NH-C ^{ϵ} -H₂), 3,6-3,8 (m, 0,60 H, H₃N⁺-C ^{α} -H), 4,0-4,3 (m, 0,37 H, (O=)CNH-C ^{α} -H).

¹H-NMR Spektrum (CD₃OD), δ (ppm) = 1,3-2,0 (m, 6,00 H, C ^{β} -, C ^{γ} - and C ^{δ} -H₂), 2,2 (m, 0,15 H, C ^{α} -H₂), 2,7-2,9 (m, 0,73 H, H₂N-C ^{ϵ} -H₂, *terminal and α -linear*), 3,0-3,6 (m, LSM, (O=C)NH-C ^{ϵ} -H₂, *dendritisch and ϵ -linear*; H₂N-C ^{α} -H, *terminal and ϵ -linear*), 3,9-4,1 (m, 0,13 H, (O=)CNH-C ^{α} -H, *α -linear*), 4,2-4,4 (m, 0,27 H, (O=)CNH-C ^{α} -H, *dendritisch*).

FTIR: (cm⁻¹) = 3270 s (N-H v Amid, NH₂ v), 3068 m (CH₂ v), 2932 s (CH₂, CH v), 2861 s (CH₂ v, CH v), 1639 s (CO v), 1530 s (NH δ , NH₂ δ , -N-CO v), 1438 m (C-N v Amid), 1365 m, 1304 w, 1228 w, 900 w, 610 w.

5.3.3.2 Mikrowellen-assistierte Synthese von Polylysin

L-lysin (3 g, 21 mmol) wurde in 10 mL VE-Wasser gelöst. Die Mischung wurde durch Mikrowellen induziertes Heizen bei 200 °C für 2,5 h (durch Labmate Discover[®]CEM)^[219] polymerisiert. Nachdem das VE-Wasser bei 125 °C entfernt wurde, stieg die Temperatur auf 200 °C, was zu einer Reduktion der eingestrahnten Energie von 200 W zu 35 W unter aktiver Luftkühlung (dynamisches Programm) führte. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Rohprodukt in 15 mL VE-Wasser gelöst und die Lösung gegen Wasser für 48 h dialysiert. Das Produkt wurde lyophilisiert (Ausbeute: 1,2 g, 46 %).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale und Banden des FTIR-Spektrums entsprechen denen des konventionell per thermischer Polymerisation dargestellten TPL.

5.3.3.3 Synthese von 2,4-dinitrophenyliertes Polylysin (DNP-TPL/MWPL)

Beispiel für Dinitrophenylierung von TPL/MWPL. TPL (270 mg, 2,11 mmol NH_2 -Gruppen, 1,0 äq.) wurde in 25 mL wässriger 1,2 M NaHCO_3 Lösung gelöst. Danach wurde 1-Fluor-2,4-dinitrobenol (FDNP, 1,0 mL, 1,52 g, 8,17 mmol, 3,9 äq.) in 25 mL Ethanol hinzugegeben und die Suspension wurde bei 40 °C für 24 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in 250 ml deionisiertem Wasser aufgenommen. Überschüssiges DNP wurde in Diethylether (5 x 150 mL) extrahiert und die Suspension filtriert. Der Feststoff, 2, 4, 6-dinitrophenyliertes TPL/MWPL, wurde durch Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum (DMSO-d^6), δ (ppm) = 1,0-2,2 (m, 6,00 H, C^β -, C^γ - and C^δ - H_2), 3,06 (m, $(\text{O}=\text{C})\text{NH-C}^\epsilon$ - H_2 , dendritisch und ϵ -linear; 2H, ϵ - $\text{NH}(\text{DNP})$ - CH_2 -), 4,0-4,6 (m, 1 H, $(\text{O}=\text{C})\text{NH-C}^\alpha$ - H , dendritisch; 1H, α - $\text{NH}(\text{DNP})$ - CH -), 7,0 (m, 1 H, DNP), 8,2 (m, 1 H, DNP), 8,8 (m, 1 H, DNP und m, 1 H, $-\text{NH-DNP}$).

5.3.3.4 Synthese von Di-2,4-Dinitrophenyliertem Lysin (di-DNPL)

Die Synthese wurde analog der oben beschriebenen Synthese durchgeführt. Die Aufreinigung wurde per Säulenchromatographie durchgeführt. Erst wurde dafür die Verunreinigen in EE (100 %) abgetrennt und dann durch Waschen mit einer 1 Vol. %-tige Lösung von HCl in EE das erwünschte di-DNP-Lysine erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum (DMSO-d^6), δ (ppm) = 1,42 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H, ϵ - NHR-CH_2 -), 4,71 (m, 1 H, α - NHR-CH -), 7,21 (m, 1 H, DNP), 8,2 (m, 1 H, DNP), 8,9 (m, 1 H, DNP und m, 1 H $-\text{NH-DNP}$).

5.3.3.5 Hydrolysis of DNP Δ -PL

Für die saure Hydrolyse wurden 100 mg des DNP-TPL oder -MWPL in 50 ml eines 1:1-Gemischs von Trifluoressigsäure/Wasser hinzugegeben und am Rückfluss für 4 Tage erhitzt und dann nach dem Abkühlen per HPLC analysiert (Flussgeschwindigkeit 1 ml/min).

t [min]	Bidest. Wasser [%]	Acetonitril [%]	0,4 Gew.% TFA Lösung
0	99	0	1
5	99	0	1
30	29	70	1
35	0	99	1

Die Produkte wurden bei verschiedenen Rückhaltetemperaturen gefunden: 16,3 min (α -DNP-I-lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1 \text{ d}}$), 18 min (ϵ -DNP-I-lysin, $\epsilon = 16800 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1 \text{ c}}$) und 30,7 min (di-DNP-I-lysine, $\epsilon = 30200 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1 \text{ c}}$) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 357 \text{ nm}$.

5.3.3.6 Mikrowellen assistierte Synthese von Polylysine-co-Leucin (PLcL)

Verschiedene Zusammensetzungen von L-Lysin und L-Leucin (3 g Gesamtgewicht) wurden in VE-Wasser (25 mL) gelöst und durch Mikrowellen induziertes Heizen bei 200 °C für 2,5 h (durch Labmate Discover [©]CEM) polymerisiert. Um die Separation des L-Leucin aus der Schmelze zu verhindern, wurde die Reaktionsmischung nach 15 min manuell vermischt. Das Reaktionsprodukt wurde in Chloroform aufgenommen, filtriert und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 60 %, 2 g).

¹H-NMR Spektrum (DMSO- d_6), δ (ppm) = 0,6-1,0 (m; 6 H; Leu-(C^{δ} - H_3)₂), 1,1-1,9 (m; 9 H; Ly- C^{β} - H_2 , Ly- C^{γ} - H_2 , Ly- C^{δ} - H_2 , Leu- C^{β} - H_2 , Leu- C^{γ} - H), 2,1-2,3 (m, 0,19 H, Ly- C^{α} - H_2), 2,3-2,5 (m, 0,18 H, Leu- C^{α} - H_2), 2,8-3,2 (m; 2 H; Ly- C^{ϵ} - H_2), 3,7-3,8 (m; 1 H; Leu- C^{α} - H), 3,9 (m; 1 H; Ly- C^{α} - H).

¹H-NMR Spektrum ($CDCl_3$), δ (ppm) = 0,6-1,0 (m; 6 H; Leu-(C^{δ} - H_3)₂), 1,1-2,0 (m; 9 H; Ly- C^{β} - H_2 , Ly- C^{γ} - H_2 , Ly- C^{δ} - H_2 , Leu- C^{β} - H_2 , Leu- C^{γ} - H), 2,1-2,3 (m, 0,19 H, Ly- C^{α} - H_2), 2,3-2,5 (m, 0,18 H, Leu- C^{α} - H_2), 2,8-3,2 (m; 2 H; Ly- C^{ϵ} - H_2), 3,7-3,8 (m; 1 H; Leu- C^{α} - H), 3,9 (m; 1 H; Ly- C^{α} - H).

¹H-NMR Spektrum (CD₃OD), δ (ppm) = 1,2-2,2 (m; 9 H; Ly-C^β-H₂, Ly-C^γ-H₂, Ly-C^δ-H₂, Leu-C^β-H₂, Leu-C^γ-H, Leu-(C^δ-H₃)₂), 2,1-2,3 (m, 0,19 H, Ly-C^α-H₂), 2,3-2,5 (m, 0,18 H, Leu-C^α-H₂), 2,7-3,0 (m, 0,63 H, H₂N-C^ε-H₂, *terminal und α-linear*), 3,0-3,6 (m, LSM, (O=C)NH-C^ε-H₂, *dendritisch und ε-linear*; H₂N-C^α-H, *terminal und ε-linear*), 3,9-4,1 (m, 0,22 H, Ly/Leu (O=)CNH-C^α-H, *α-linear*), 4,2-4,4 (m, 0,14 H, (O=)CNH-C^α-H, *dendritisch*).

5.3.3.7 Derivatisierung von MWPL mit Glycidylhexadecylether (GHE)

Das synthetisierte PL (1,00 g, 7,80 mmol MU) wurde in 30 mL *iso*-Propanol suspendiert. Dann wurde GHE (3,05 g, 10,22 mmol, 1,31 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h am Rückfluss erhitzt. Durch Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt erhalten. Um freies GHE vom Rohprodukt zu entfernen, wurde das Rohprodukt in *iso*-Propanol (50 mL) und Wasser (25 mL) resuspendiert. Nach 24 h Rühren bei 50-60 °C wurde die Suspension filtriert und der Feststoff wurde 2 mal mit einem Gemisch aus *iso*-Propanol (50 mL) und Wasser (25 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wurde das GHE-modifizierte Polylysin (GHE-MWPL) erhalten (3,0 g). Der Modifizierungsgrad (degree of modification) DM = 90 % wurde per ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt.

¹H-NMR Spektrum (CDCl₃), δ (ppm) = 0,8-0,9 (t, 2,7 H, alkyl: CH₃), 1,1-1,9 (m, 31,2 H, alkyl: 14 x CH₂ und TPL: C^βH₂, C^γH₂ und C^δH₂), 2,4-2,6 (m, 1,5 H, Aminoglyceryl: NH-CH₂ oder NH-CH), 2,9-3,1 (m, 1,3 H, Aminoglyceryl: HO-CH₂ oder HO-CH und TPL: H₂N-C^εH₂), 3,1-3,2 (m, 1,2 H, HPL: (O=)CNH-C^εH₂), 3,3-3,7 (m, 4,4 H, Aminoglyceryl: O-CH₂, alkyl: O-CH₂ und TPL: -NH-C^εH₂ und H₂N-C^αH), 3,7-3,8 (m, 0,5 H, TPL: -HN-C^αH), 4,1-4,3 (m, 0,4 H, TPL: (O=)CNH-C^αH).

Der Funktionalisierungsgrad wurde durch einen Vergleich des CH₃-Signals der Alkylkette mit dem des C₃(β,γ,δ)-H₆-Signals des PL-Backbone (abzüglich des Alkyl-CH₂-Signals im Bereich von 1,1-1,9 ppm) berechnet.

5.3.3.8 Grafting-to von Poly(2-R-oxazolin) an Polylysine-co-Leucin

Alle Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre ausgeführt. Für die Darstellung von Poly(2-R-oxazolin) wurden der Initiator Benzyl-*p*-Toluenesulfonat^[277] oder Methyl-*p*-Toluenesulfonat zusammen mit Monomer in trockenem Chloroform (20 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde dann im geschlossenen Gefäß in einer

CEM Discover Synthese Mikrowellenreaktor erhitzt (Dynamic Mode). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit PLcL (1,1 äq. bezogen auf Aminogruppen) versetzt. Die Terminierung wurde bei 50 °C für 48 h durchgeführt. Das Rohprodukt wurde durch Dialyse in Methanol 2 Tage (ZelluTrans Cellulose Membranen, MWCO = 2000 g mol⁻¹) aufgereinigt. Nach der Dialyse wurde das Polymer im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene gelb-orangene Produkt per ¹H-NMR Spektroskopie in CDCl₃ analysiert.

Polymer	m (Initiator)	T _R (°C)	t _{Reaktion}	m (Precursor)	m (Polymer)	PDI	m (PLcL)
PBuOx _{2,6}	456 mg ^a	110	3 h 45	700 mg	4 g	1,26	573 mg
PBuOx _{5,1}	228 mg ^a	110	7 h 30	700 mg	4 g	1,19	300 mg
PPhOx _{3,1}	99 mg ^{a,c}	140	20 h	180 mg	1 g	1,49	125 mg
PMeOx _{1,9}	550 mg ^b	100	3 h	1025 mg	4 g	1,31	847 mg
PMeOx _{3,6}	224 mg ^b	100	5 h 30	1025 mg	4 g	1,3	446 mg

^a Eingesetzter Initiator Benzyl-p-Toluenesulfonat.

^b Eingesetzter Initiator Methyl-p-Toluenesulfonat.

^c Synthese in Druckphiole durchgeführt.

PLcL-graft-poly(2-butyloxazolin):

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0,6-1,0 (b, 3 H, -CH₂-CH₃),, 1,1-1,3 (b, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₃), 1,3-1,7 (b, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1,9-2,4 (b, 2 H, NCO-CH₂-CH₃-), 3,0-3,8 (b, 4 H, -NR-CH₂-CH₂-), 4,4-4,7 (b, 2 H, -CH₂-C₆H₅, Initiator), 7,0-7,3 (b, n · 5 H, Ar-H).

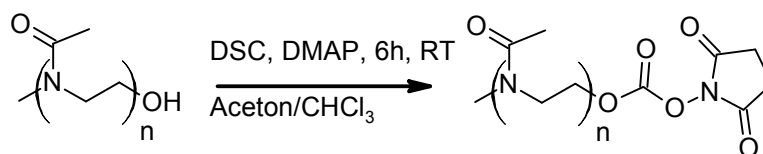
PLcL-graft-poly(2-phenyloxazolin):

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0,6-1,0 (m; 6 H; Leu-(C^δ-H₃)₂), 1,1-2,0 (m; 9 H; Ly-C^β-H₂, Ly-C^γ-H₂, Ly-C^δ-H₂, Leu-C^β-H₂, Leu-C^γ-H), 2,5 – 4,2 (b, n 4 H, -N-CH₂-CH₂-), 4,4-4,7 (b, 2 H, -CH₂-C₆H₅, Initiator), 7,8-6,8 (b, n 5 H, Ar-H).

PLcL-graft-poly(2-methyloxazolin):

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0,6-1,0 (m; 6 H; Leu-(C^δ-H₃)₂), 1,1-2,0 (m; 9 H; Ly-C^β-H₂, Ly-C^γ-H₂, Ly-C^δ-H₂, Leu-C^β-H₂, Leu-C^γ-H; 3 H, Methylgruppe PMeOx), 2,5 – 4,2 (b, n · 4 H, -N-CH₂-CH₂-), 3,0-3,1 (b, 3 H, -CH₃, Initiator).

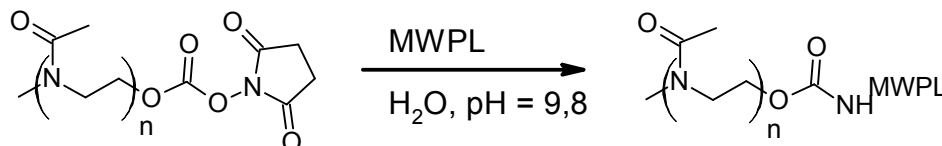
5.3.3.9 Darstellung von Succinimidylcarbonate-Poly-2-Methyloxazolin (SC-PMeOx)



3,3 g (0,96 mmol) Poly-2-Methyloxazolin wurden unter Schutzatmosphäre (Argon) in einer Mischung aus 5 ml trockenem Chloroform und 35 ml trockenem Aceton gelöst. Anschließend wurden 1,44 g (6 äq, 5,7 mmol) Disuccinimidylcarbonat und 690 mg (6 äq., 5,7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 6 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und erneut in Chloroform gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert und das dabei ausfallende Disuccinimidylcarbonat abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt wurde als weißer Feststoff erhalten. (Ausbeute: 3,3 g, 95 % mit Spuren DMAP).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0,98 (t, 4 H, Succinimidyl), 1,93 (s; 3 H, Methylgruppe PMeOx), 2,46 (s, 6 H, Pyridin N-CH_3), 3,24-3,28 (b, n 4 H, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,9 (m; 1 H; $\text{Ly-C}^{\alpha}\text{-H}$) 6,58-6,60 (d, 2 H, Pyridin C_{β}H); 7,28 (Chloroform); 8,03-8,05 (d, 2 H, Pyridin $\text{C}_{\alpha}\text{H}$).

5.3.3.10 Grafting-onto von PMeOx auf MWPL



107 mg Polylysin (0,011 mmol) wurde in 10 ml Natriumcarbonat-Puffer ($\text{pH} = 9,8$) gelöst. Anschließend wurde 3,5 g (1 mmol) aktiviertes SC-PMeOx zugegeben und 12 h bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde 48 h gegen Wasser dialysiert. Das Lösungsmittel wurde mittels Lyophilisation entfernt und das Produkt wurde als hell gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten ergeben keine weiteren Signale als für PMeOx und PLcL

Ausbeute: 800 mg (3,46 mmol) 31 %.

5.3.3.11 Einkapseln der Farbstoffe/Wirkstoffe

GHE-MWPL, PLcL-g-PBuOx, PLcL-g-PPhOx, PLcL-g-PMeOx MWPL-g-PMeOx (300 mg) wurde in 3,0 mL CHCl_3 gelöst. 50 mg der Farbstoffe wurde dann zu der Lösung hinzugegeben, die Lösung bei Raumtemperatur für 48 h stark gerührt und mit einem 0,2 μm PTFE Filter filtriert. Für die Bestimmung der Konzentration der Beladung wurden UV/Vis Messungen bei geeigneter Verdünnung durchgeführt. Die Farbstoffkonzentration konnte mittels der Extinktion der verdünnten Lösung in CHCl_3 per zuvor bestimmten Extinktionskoeffizienten der wässrigen Lösung des Farbstoffs bestimmt werden. Für Acetylsalicylsäure oder Pyrodoxin*HCl wurde die Beladung durch portionsweise Zugabe bis sich die beiden Modellsbstanzten nicht mehr lösten bestimmt, da die Extinktion des PBuOx die Extinktion der beiden zu stark überlagerte.

5.3.3.12 Freisetzungsexperiment

Für die Freisetzungstests aus den verschiedenen MWPL-GHE sowie PLcL-g-PROx wurde 1 mL einer mit Farbstoff gesättigten Polymerlösung ($c = 100 \text{ mg/ml}$, Beladung für 24 h) in ein seitlich liegendes Rollrandglas gefüllt und dann unter Luftzug 48 h getrocknet um restliches CHCl_3 zu entfernen. Für die Freisetzungsexperimente wurden diese dann mit 2 ml VE-Wasser gefüllt, auf der Seite fixiert und für den entsprechenden Zeitraum bei der gewünschten Temperatur (von 4 °C - 37 °C) leicht geschüttelt (200 rpm). Das VE-Wasser wurde in Intervallen gewechselt und die Konzentration der freigesetzten Substanz per UV/VIS bestimmt.

6. Literatur

- [1] L. Jia, H. Wong, C. Cerna, S. D. Weitman, *Pharmaceut Res* **2002**, *19*, 1091-1096.
- [2] M. Sarkari, J. Brown, X. X. Chen, S. Swinnea, R. O. Williams, K. P. Johnston, *Int J Pharm* **2002**, *243*, 17-31.
- [3] O. Kayser, A. Lemke, N. Hernandez-Trejo, *Curr Pharm Biotechnol* **2005**, *6*, 3-5.
- [4] G. Oberdorster, J. N. Finkelstein, C. Johnston, R. Gelein, C. Cox, R. Baggs, A. C. Elder, *Res Rep Health Eff Inst* **2000**, 5-74; disc. 75-86.
- [5] A. Lindstrom, I. J. Buerge, T. Poiger, P. A. Bergqvist, M. D. Muller, H. R. Buser, *Environ Sci Technol* **2002**, *36*, 2322-2329.
- [6] R. A. S. Juergen Siepmann, Michael J. Rathbone, *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Springer, New York Dordrecht Heidelberg London, **2012**.
- [7] E. Cabane, X. Y. Zhang, K. Langowska, C. G. Palivan, W. Meier, *Biointerphases* **2012**, *7*.
- [8] Editorial, *Lancet* **2003**, *362*, 673-673.
- [9] B. Jeong, A. Gutowska, *Trends Biotechnol* **2002**, *20*, 305-311.
- [10] I. Y. Galaev, B. Mattiasson, *Trends Biotechnol* **1999**, *17*, 335-340.
- [11] A. S. Hoffman, P. S. Stayton, V. Bulmus, G. H. Chen, J. P. Chen, C. Cheung, A. Chilkoti, Z. L. Ding, L. C. Dong, R. Fong, C. A. Lackey, C. J. Long, M. Miura, J. E. Morris, N. Murthy, Y. Nabeshima, T. G. Park, O. W. Press, T. Shimoboji, S. Shoemaker, H. J. Yang, N. Monji, R. C. Nowinski, C. A. Cole, J. H. Priest, J. M. Harris, K. Nakamae, T. Nishino, T. Miyata, *J Biomed Mater Res* **2000**, *52*, 577-586.
- [12] A. Kikuchi, T. Okano, *Prog Polym Sci* **2002**, *27*, 1165-1193.
- [13] Y. Qiu, K. Park, *Adv Drug Deliver Rev* **2001**, *53*, 321-339.
- [14] E. K. Rofstad, B. Mathiesen, K. Kindem, K. Galappathi, *Cancer Res* **2006**, *66*, 6699-6707.
- [15] P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff, *Cancer Res* **1989**, *49*, 6449-6465.
- [16] J. Dissemond, M. Wittthoff, T. C. Brauns, D. Haberer, M. Goos, *Hautarzt* **2003**, *54*, 959-965.
- [17] K. Ishihara, M. Kobayashi, N. Ishimaru, I. Shinohara, *Polym J* **1984**, *16*, 625-631.
- [18] S. J. Lee, K. Park, *J Mol Recognit* **1996**, *9*, 549-557.
- [19] M. Tanihara, Y. Suzuki, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, *Peptides* **1998**, *19*, 421-425.
- [20] A. P. Esser-Kahn, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5539-5553.
- [21] X. M. Liu, B. Yang, Y. L. Wang, J. Y. Wang, *Chem Mater* **2005**, *17*, 2792-2795.
- [22] A. Mamada, T. Tanaka, D. Kungwachakun, M. Irie, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1517-1519.
- [23] K. Kono, Y. Nishihara, T. Takagishi, *J Appl Polym Sci* **1995**, *56*, 707-713.
- [24] N. Fomina, C. McFearin, M. Sermsakdi, O. Edigin, A. Almutairi, *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 9540-9542.
- [25] E. Burakowska, S. C. Zimmerman, R. Haag, *Small* **2009**, *5*, 2199-2204.
- [26] X. F. Yuan, K. Fischer, W. Scharfl, *Langmuir* **2005**, *21*, 9374-9380.
- [27] H. I. Lee, W. Wu, J. K. Oh, L. Mueller, G. Sherwood, L. Peteanu, T. Kowalewski, K. Matyjaszewski, *Angew Chem Int Edit* **2007**, *46*, 2453-2457.
- [28] J. F. Lutz, *J Polym Sci Pol Chem* **2008**, *46*, 3459-3470.
- [29] N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J Phys Chem B* **2002**, *106*, 521-533.
- [30] L. Klouda, A. G. Mikos, *Eur J Pharm Biopharm* **2008**, *68*, 34-45.
- [31] H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, S. W. Kim, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2496-2500.
- [32] M. C. Hacker, L. Klouda, B. B. Ma, J. D. Kretlow, A. G. Mikos, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1558-1570.
- [33] X. Yin, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 1381-1385.
- [34] H. G. Schild, *Prog Polym Sci* **1992**, *17*, 163-249.
- [35] K. Shimizu, H. Fujita, E. Nagamori, *Biotechnol Bioeng* **2010**, *106*, 303-310.
- [36] H. Vihola, A. Laukkanen, L. Valtola, H. Tenhu, J. Hirvonen, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3055-3064.
- [37] H. Vihola, A. K. Marttila, J. S. Pakkanen, M. Andersson, A. Laukkanen, A. M. Kaukonen, H. Tenhu, J. Hirvonen, *Int J Pharm* **2007**, *343*, 238-246.
- [38] H. Vihola, A. Laukkanen, H. Tenhu, J. Hirvonen, *J Pharm Sci-U.S.* **2008**, *97*, 4783-4793.
- [39] V. Butun, S. P. Armes, N. C. Billingham, *Polymer* **2001**, *42*, 5993-6008.
- [40] J. A. Yoon, C. Gayathri, R. R. Gil, T. Kowalewski, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2010**, *43*, 4791-4797.
- [41] Z. B. Hu, T. Cai, C. L. Chi, *Soft Matter* **2010**, *6*, 2115-2123.
- [42] J. Tobis, Y. Thomann, J. C. Tiller, *Polymer* **2010**, *51*, 35-45.

- [43] M. A. Ward, T. K. Georgiou, *J Polym Sci Pol Chem* **2010**, *48*, 775-783.
- [44] W. Li, A. Zhang, A. D. Schluter, *Chem Commun* **2008**, 5523-5525.
- [45] W. Li, A. Zhang, K. Feldman, P. Walde, A. D. Schluter, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3659-3667.
- [46] J. F. Lutz, A. Hoth, *Macromolecules* **2006**, *39*, 893-896.
- [47] J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Aoyagi, Y. Sakurai, T. Okano, *J Control Release* **1998**, *53*, 119-130.
- [48] J. Akimoto, M. Nakayama, K. Sakai, T. Okano, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1331-1336.
- [49] J. Akimoto, M. Nakayama, K. Sakai, T. Okano, *Mol Pharmaceut* **2010**, *7*, 926-935.
- [50] H. Wei, X. Z. Zhang, H. Cheng, W. Q. Chen, S. X. Cheng, R. X. Zhuo, *J Control Release* **2006**, *116*, 266-274.
- [51] H. Wei, X. Z. Zhang, Y. Zhou, S. X. Cheng, R. X. Zhuo, *Biomaterials* **2006**, *27*, 2028-2034.
- [52] M. A. Ward, T. K. Georgiou, *Polymers-Basel* **2011**, *3*, 1215-1242.
- [53] Y. Okuyama, R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, *J Biomat Sci-Polym E* **1993**, *4*, 545-556.
- [54] D. S. Jones, C. P. Lorimer, C. P. McCoy, S. P. Gorman, *J Biomed Mater Res B* **2008**, *85B*, 417-426.
- [55] D. S. Jones, C. J. Lorimer, G. P. Andrews, C. P. McCoy, S. P. Gorman, *Chem Eng Sci* **2007**, *62*, 990-999.
- [56] D. C. Coughlan, O. I. Corrigan, *Int J Pharm* **2006**, *313*, 163-174.
- [57] D. C. Coughlan, O. I. Corrigan, *J Pharm Sci-Us* **2008**, *97*, 318-330.
- [58] P. Kan, X. Z. Lin, M. F. Hsieh, K. Y. Chang, *J Biomed Mater Res B* **2005**, *75B*, 185-192.
- [59] J. A. Reed, A. E. Lucero, S. Hu, L. K. Ista, M. T. Bore, G. P. Lopez, H. E. Canavan, *Acs Appl Mater Inter* **2010**, *2*, 1048-1051.
- [60] Y. Kumashiro, M. Yamato, T. Okano, *Ann Biomed Eng* **2010**, *38*, 1977-1988.
- [61] V. M. Varghese, V. Raj, K. Sreenivasan, T. V. Kumary, *J Mater Sci-Mater M* **2010**, *21*, 1631-1639.
- [62] D. Cunliffe, C. D. Alarcon, V. Peters, J. R. Smith, C. Alexander, *Langmuir* **2003**, *19*, 2888-2899.
- [63] J. Seuring, S. Agarwal, *Macromol Rapid Comm* **2012**, *33*, 1898-1920.
- [64] D. J. Eustace, D. B. Siano, E. N. Drake, *J Appl Polym Sci* **1988**, *35*, 707-716.
- [65] T. Aoki, M. Kawashima, H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai, *Macromolecules* **1994**, *27*, 947-952.
- [66] Q. F. Wang, S. M. Li, Z. Y. Wang, H. Z. Liu, C. J. Li, *J Appl Polym Sci* **2009**, *111*, 1417-1425.
- [67] R. F. Storey, K. A. Mauritz, B. B. Cole, *Macromolecules* **1991**, *24*, 450-454.
- [68] D. Ehlich, H. Sillescu, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1600-1610.
- [69] J. H. M. Tobis, *Inauguraldissertation* **2009**, Freiburg i. Brsg.
- [70] M. Zrinyi, *Colloid Polym Sci* **2000**, *278*, 98-103.
- [71] D. Roy, J. N. Cambre, B. S. Sumerlin, *Prog Polym Sci* **2010**, *35*, 278-301.
- [72] A. Jordan, P. Wust, H. Fahling, W. John, A. Hinz, R. Felix, *Int J Hyperther* **1993**, *9*, 51-68.
- [73] O. Saslawski, C. Weingarten, J. P. Benoit, P. Couvreur, *Life Sci* **1988**, *42*, 1521-1528.
- [74] G. J. Chen, L. F. Wang, *Curr Pharm Design* **2011**, *17*, 2331-2351.
- [75] S. H. Hu, T. Y. Liu, D. M. Liu, S. Y. Chen, *J Control Release* **2007**, *121*, 181-189.
- [76] D. K. Kim, M. Mikhaylova, Y. Zhang, M. Muhammed, *Chem Mater* **2003**, *15*, 1617-1627.
- [77] L. F. Shen, P. E. Laibinis, T. A. Hatton, *Langmuir* **1999**, *15*, 447-453.
- [78] S. Yu, G. M. Chow, *J Mater Chem* **2004**, *14*, 2781-2786.
- [79] M. v. R. Hofmann-Antenbrink, B.; Hofmann, H., in *Nanostructured Materials for Biomedical Applications* (Ed.: L. R. M.C. Tan, G.M. Chow), **2009**.
- [80] R. Hergt, W. Andra, C. G. d'Ambly, I. Hilger, W. A. Kaiser, U. Richter, H. G. Schmidt, *IEEE T Magn* **1998**, *34*, 3745-3754.
- [81] J. J. Lin, J. S. Chen, S. J. Huang, J. H. Ko, Y. M. Wang, T. L. Chen, L. F. Wang, *Biomaterials* **2009**, *30*, 5114-5124.
- [82] T. Y. Liu, S. H. Hu, K. H. Liu, R. S. Shaiu, D. M. Liu, S. Y. Chen, *Langmuir* **2008**, *24*, 13306-13311.
- [83] T. K. Jain, S. P. Foy, B. Erokwu, S. Dimitrijevic, C. A. Flask, V. Labhasetwar, *Biomaterials* **2009**, *30*, 6748-6756.
- [84] T. K. Jain, J. Richey, M. Strand, D. L. Leslie-Pelecky, C. A. Flask, V. Labhasetwar, *Biomaterials* **2008**, *29*, 4012-4021.
- [85] N. Butoescu, C. A. Seemayer, M. Foti, O. Jordan, E. Doelker, *Biomaterials* **2009**, *30*, 1772-1780.

- [86] L. N. Okassa, H. Marchais, L. Douziech-Eyrolles, K. Herve, S. Cohen-Jonathan, E. Munnier, M. Souce, C. Linassier, P. Dubois, I. Chourpa, *Eur J Pharm Biopharm* **2007**, *67*, 31-38.
- [87] S. H. Hu, S. Y. Chen, D. M. Liu, C. S. Hsiao, *Adv Mater* **2008**, *20*, 2690-2695.
- [88] S. H. Hu, C. H. Tsai, C. F. Liao, D. M. Liu, S. Y. Chen, *Langmuir* **2008**, *24*, 11811-11818.
- [89] G. Erdodi, J. P. Kennedy, *Prog Polym Sci* **2006**, *31*, 1-18.
- [90] C. S. Patrickios, T. K. Georgiou, *Curr Opin Colloid In* **2003**, *8*, 76-85.
- [91] J. Scherble, R. Thomann, B. Ivan, R. Mulhaupt, *J Polym Sci Pol Phys* **2001**, *39*, 1429-1436.
- [92] B. Ivan, K. Almdal, K. Mortensen, I. Johannsen, J. Kops, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1579-1585.
- [93] G. Kali, T. K. Georgiou, B. Ivan, C. S. Patrickios, E. Loizou, Y. Thomann, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2007**, *40*, 2192-2200.
- [94] A. Domjan, G. Erdodi, M. Wilhelm, M. Neidhofer, K. Landfester, B. Ivan, H. W. Spiess, *Macromolecules* **2003**, *36*, 9107-9114.
- [95] M. Weber, R. Stadler, *Polymer* **1988**, *29*, 1071-1078.
- [96] D. Chen, J. P. Kennedy, A. J. Allen, *J Macromol Sci Chem* **1988**, *A25*, 389-401.
- [97] S. Dech, T. Cramer, R. Ladisch, N. Bruns, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 1594-1601.
- [98] C. Fodor, G. Kali, B. Ivan, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4496-4502.
- [99] Y. P. Wang, J. A. Finlay, D. E. Betts, T. J. Merkel, J. C. Luft, M. E. Callow, J. A. Callow, J. M. DeSimone, *Langmuir* **2011**, *27*, 10365-10369.
- [100] K. S. Pafiti, Z. Philippou, E. Loizou, L. Porcar, C. S. Patrickios, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5352-5362.
- [101] P. C. Nicolson, J. Vogt, *Biomaterials* **2001**, *22*, 3273-3283.
- [102] J. P. Kennedy, G. Fenyvesi, S. Na, B. Keszler, K. S. Rosenthal, *Des Monomers Polym* **2000**, *3*, 113-122.
- [103] N. Bruns, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4386-4394.
- [104] M. Hanko, N. Bruns, S. Rentmeister, J. C. Tiller, J. Heinze, *Anal Chem* **2006**, *78*, 6376-6383.
- [105] M. Hanko, N. Bruns, J. C. Tiller, J. Heinze, *Anal Bioanal Chem* **2006**, *386*, 1273-1283.
- [106] I. Colinet, V. Dulong, G. Mocanu, L. Picton, D. Le Cerf, *Eur J Pharm Biopharm* **2009**, *73*, 345-350.
- [107] Y. Y. Liu, X. D. Fan, B. R. Wei, Q. F. Si, W. X. Chen, L. Sun, *Int J Pharm* **2006**, *308*, 205-209.
- [108] J. Tobis, L. Boch, Y. Thomann, J. C. Tiller, *J Membrane Sci* **2011**, *372*, 219-227.
- [109] N. Bruns, W. Bannwarth, J. C. Tiller, *Biotechnol Bioeng* **2008**, *101*, 19-26.
- [110] N. Bruns, J. C. Tiller, *Nano Lett* **2005**, *5*, 45-48.
- [111] G. Savin, N. Bruns, Y. Thomann, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7536-7539.
- [112] M. Thiel, *Diplomarbeit* **2007**, Freiburg i. Brsg.
- [113] N. Bruns, J. Scherble, L. Hartmann, R. Thomann, B. Ivan, R. Mulhaupt, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2005**, *38*, 2431-2438.
- [114] D. Siewert, *Diplomarbeit* **2011**, TU Dortmund.
- [115] L. F. Shen, P. E. Laibinis, T. A. Hatton, *J Magn Magn Mater* **1999**, *194*, 37-44.
- [116] Y. Mori, H. Kawaguchi, *Colloid Surface B* **2007**, *56*, 246-254.
- [117] K. Landfester, L. P. Ramirez, *J Phys-Condens Mat* **2003**, *15*, S1345-S1361.
- [118] F. Sayar, E. Guven, E. Piskin, *Colloid Polym Sci* **2006**, *284*, 965-978.
- [119] J. Hu, M. Chen, L. M. Wu, *Polym Chem-Uk* **2011**, *2*, 760-772.
- [120] J. W. Steed, *Chem Commun* **2011**, *47*, 1379-1383.
- [121] P. J. Flory, *Faraday Discuss Chem Soc* **1974**, *57*, 7-18.
- [122] H.-D. Dörfler, *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme: Physik und Chemie* 19. Auflage ed., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **2002**.
- [123] G. Filipcsei, I. Csetneki, A. Szilagyi, M. Zrinyi, *Adv Polym Sci* **2007**, *206*, 137-189.
- [124] M. Breulmann, H. Colfen, H. P. Hentze, M. Antonietti, D. Walsh, S. Mann, *Adv Mater* **1998**, *10*, 237-+.
- [125] L. Barsi, D. Szabo, A. Buki, M. Zrinyi, *Magy Kem Foly* **1997**, *103*, 401-410.
- [126] D. Szabo, G. Szeghy, M. Zrinyi, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6541-6548.
- [127] N. J. Francois, S. Allo, S. E. Jacobo, M. E. Daraio, *J Appl Polym Sci* **2007**, *105*, 647-655.
- [128] C. R. Mayer, V. Cabuil, T. Lalot, R. Thouvenot, *Adv Mater* **2000**, *12*, 417-+.
- [129] P. M. Xulu, G. Filipcsei, M. Zrinyi, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1716-1719.
- [130] L. Y. Huang, M. C. Yang, *J Magn Magn Mater* **2007**, *310*, 2874-2876.
- [131] T. Gelbrich, M. Feyen, A. M. Schmidt, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3469-3472.

- [132] Y. Wang, X. W. Teng, J. S. Wang, H. Yang, *Nano Lett* **2003**, *3*, 789-793.
- [133] R. Matsuno, K. Yamamoto, H. Otsuka, A. Takahara, *Chem Mater* **2003**, *15*, 3-5.
- [134] M. Chanana, S. Jahn, R. Georgieva, J. F. Lutz, H. Baumler, D. Y. Wang, *Chem Mater* **2009**, *21*, 1906-1914.
- [135] S. C. Li, V. T. John, G. C. Irvin, S. H. Rachakonda, G. L. McPherson, C. J. O'Connor, *J Appl Phys* **1999**, *85*, 5965-5967.
- [136] B. Simmons, S. C. Li, V. T. John, G. L. McPherson, C. Taylor, D. K. Schwartz, K. Maskos, *Nano Lett* **2002**, *2*, 1037-1042.
- [137] G. Lattermann, M. Krekhova, *Macromol Rapid Comm* **2006**, *27*, 1968-1968.
- [138] S. Reinicke, S. Dohler, S. Tea, M. Krekhova, R. Messing, A. M. Schmidt, H. Schmalz, *Soft Matter* **2010**, *6*, 2760-2773.
- [139] V. Tzitzios, G. Basina, A. Bakandritsos, C. G. Hadjipanayis, H. Mao, D. Niarchos, G. C. Hadjipanayis, J. Tucek, R. Zboril, *J Mater Chem* **2010**, *20*, 5418-5428.
- [140] B. G. Xing, C. W. Yu, K. H. Chow, P. L. Ho, D. G. Fu, B. Xu, *J Am Chem Soc* **2002**, *124*, 14846-14847.
- [141] D. A. Salick, J. K. Kretsinger, D. J. Pochan, J. P. Schneider, *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 14793-14799.
- [142] S. Roy, P. K. Das, *Biotechnol Bioeng* **2008**, *100*, 756-764.
- [143] A. M. Bieser, J. C. Tiller, *Chem Commun* **2005**, 3942-3944.
- [144] A. M. Bieser, J. C. Tiller, *J Phys Chem B* **2007**, *111*, 13180-13187.
- [145] G. R. Newkome, G. R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russo, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, L. E. Rogers, J. E. Miller, T. R. Lieux, M. E. Murray, B. Phillips, L. Pascal, *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 8458-8465.
- [146] N. YunoOhta, H. Toriyu, T. Higasa, H. Maeda, M. Okada, H. Ohta, *J Food Sci* **1996**, *61*, 906-&.
- [147] N. Yuno-Ohta, T. Higasa, E. Tatsumi, H. Sakurai, R. Asano, M. Hirose, *J Agr Food Chem* **1998**, *46*, 4518-4523.
- [148] H. Basit, A. Pal, S. Sen, S. Bhattacharya, *Chem-Eur J* **2008**, *14*, 6534-6545.
- [149] F. E. Antunes, L. Coppola, C. O. Rossi, G. A. Ranieri, *Colloid Surface B* **2008**, *66*, 134-140.
- [150] A. Ponton, A. Bee, E. Hasmonay, R. Perzynski, D. Talbot, *J Magn Magn Mater* **2002**, *252*, 232-234.
- [151] A. Ponton, A. Bee, D. Talbot, R. Perzynski, *J Phys-Condens Mat* **2005**, *17*, 821-836.
- [152] S. U. Pickering, *Journal of Chemical Society* **1907**, *91*, 2001-2021.
- [153] J. Zhou, L. J. Wang, X. Y. Qiao, B. P. Binks, K. Sun, *J Colloid Interf Sci* **2012**, *367*, 213-224.
- [154] J. Zhou, X. Y. Qiao, B. P. Binks, K. Sun, M. W. Bai, Y. L. Li, Y. Liu, *Langmuir* **2011**, *27*, 3308-3316.
- [155] Z. C. Jia, H. Wu, M. Morbidelli, *Langmuir* **2007**, *23*, 5713-5721.
- [156] M. Soos, A. S. Moussa, L. Ehrl, J. Sefcik, H. Wu, M. Morbidelli, *J Colloid Interf Sci* **2008**, *319*, 577-589.
- [157] P. Arosio, D. L. Xie, H. Wu, L. Braun, M. Morbidelli, *Langmuir* **2010**, *26*, 6643-6649.
- [158] M. A. Liebert, *International Journal of Toxicology* **1984**, *3*, 43-99.
- [159] J. M. Williams, D. A. Wroblewski, *Langmuir* **1988**, *4*, 656-662.
- [160] E. Ruckenstein, J. S. Park, *Polymer* **1992**, *33*, 405-417.
- [161] N. Brun, S. Ungureanu, H. Deleuze, R. Backov, *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 771-788.
- [162] D. Barby, Z. Haq, *Eur. Patent 0060138*, **1982**.
- [163] N. R. Cameron, D. C. Sherrington, *Adv Polym Sci* **1996**, *126*, 163-214.
- [164] P. Hainey, I. M. Huxham, B. Rowatt, D. C. Sherrington, L. Tetley, *Macromolecules* **1991**, *24*, 117-121.
- [165] C. Feral-Martin, M. Birot, H. Deleuze, A. Desforges, R. Backov, *React Funct Polym* **2007**, *67*, 1072-1082.
- [166] A. Desforges, R. Backov, H. Deleuze, O. Mondain-Monval, *Adv Funct Mater* **2005**, *15*, 1689-1695.
- [167] V. O. Ikem, A. Menner, A. Bismarck, *Langmuir* **2010**, *26*, 8836-8841.
- [168] A. Menner, R. Verdejo, M. Shaffer, A. Bismarck, *Langmuir* **2007**, *23*, 2398-2403.
- [169] P. J. Colver, S. A. F. Bon, *Chem Mater* **2007**, *19*, 1537-1539.
- [170] J. J. Blaker, K. Y. Lee, X. X. Li, A. Menner, A. Bismarck, *Green Chem* **2009**, *11*, 1321-1326.
- [171] A. Vilchez, C. Rodriguez-Abreu, J. Esquena, A. Menner, A. Bismarck, *Langmuir* **2011**, *27*, 13342-13352.

- [172] J. Esquena, F. J. Dominguez, C. Solans, B. Levecke, K. Booten, T. F. Tadros, *Langmuir* **2003**, *19*, 10463-10467.
- [173] I. H. NEWINGTON, JM; REIGNIER, SM, (Ed.: E. P. Office), Eastman Kodak Company Rochester, New York 14650-2201 (US), DE FR GB, **2008**, pp. 1-24.
- [174] J. Breitenbach, *Eur J Pharm Biopharm* **2002**, *54*, 107-117.
- [175] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu, J. W. McGinity, C. Martin, *Drug Dev Ind Pharm* **2007**, *33*, 909-926.
- [176] S. U. Schilling, C. D. Bruce, N. H. Shah, A. W. Malick, J. W. McGinity, *Int J Pharm* **2008**, *361*, 158-168.
- [177] Y. C. Zhu, K. A. Mehta, J. W. McGinity, *Pharm Dev Technol* **2006**, *11*, 285-294.
- [178] T. Quinten, Y. Gonnissen, E. Adriaens, T. De Beer, V. Cnudde, B. Masschaele, L. Van Hoorebeke, J. Siepmann, J. P. Remon, C. Vervaet, *Eur J Pharm Sci* **2009**, *37*, 207-216.
- [179] E. Verhoeven, C. Vervaet, J. P. Remon, *Eur J Pharm Biopharm* **2006**, *63*, 320-330.
- [180] E. Verhoeven, T. R. M. De Beer, G. Van den Mooter, J. P. Remon, C. Vervaet, *Eur J Pharm Biopharm* **2008**, *69*, 312-319.
- [181] F. Zhang, J. W. McGinity, *Drug Dev Ind Pharm* **2000**, *26*, 931-942.
- [182] H. Kranz, T. Wagner, *Eur J Pharm Biopharm* **2006**, *62*, 70-76.
- [183] S. Miyazaki, K. Ishii, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, M. Takada, *Chem Pharm Bull* **1982**, *30*, 3770-3775.
- [184] J. A. H. van Laarhoven, M. A. B. Krufft, H. Vromans, *J Control Release* **2002**, *82*, 309-317.
- [185] G. S. Das, G. H. R. Rao, R. F. Wilson, T. Chandy, *Drug Deliv* **2000**, *7*, 129-138.
- [186] J. C. Ha, S. Y. Kim, Y. M. Lee, *J Control Release* **1999**, *62*, 381-392.
- [187] M. S. Kim, K. S. Seo, H. Hyun, G. Khang, S. H. Cho, H. B. Lee, *J Appl Polym Sci* **2006**, *102*, 1561-1567.
- [188] A. Duda, T. Biela, J. Libiszowski, S. Penczek, P. Dubois, D. Mecerreyes, R. Jerome, *Polym Degrad Stabil* **1998**, *59*, 215-222.
- [189] G. Jiang, I. A. Jones, C. D. Rudd, G. S. Walker, *Polymer* **2003**, *44*, 1809-1818.
- [190] Y. El-Malah, S. Nazzal, *Int J Pharm* **2008**, *357*, 219-227.
- [191] N. Pearnchob, R. Bodmeier, *Pharmaceut Res* **2003**, *20*, 1970-1976.
- [192] C. Guthmann, R. Lipp, T. Wagner, H. Kranz, *Drug Dev Ind Pharm* **2007**, *33*, 341-349.
- [193] R. Bodmeier, O. Paeratakul, *Pharmaceut Res* **1994**, *11*, 882-888.
- [194] S. Sungthonjeen, P. Sriamornsak, S. Puttipipatkachorn, *Eur J Pharm Biopharm* **2008**, *69*, 255-263.
- [195] A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter, R. Bodmeier, *Int J Pharm* **2005**, *290*, 15-23.
- [196] A. Bilia, V. Carelli, G. DiColo, E. Nannipieri, *Int J Pharm* **1996**, *130*, 83-92.
- [197] I. S. Kim, I. J. Oh, *Arch Pharm Res* **2005**, *28*, 983-987.
- [198] A. E. H. Ali, E. S. A. Hegazy, *J Biomed Mater Res B* **2007**, *81B*, 168-174.
- [199] R. C. Mundargi, S. A. Patil, P. V. Kulkarni, N. N. Mallikarjuna, T. M. Aminabhavi, *J Microencapsul* **2008**, *25*, 228-240.
- [200] S. K. Bajpai, S. P. S. Saggi, *Des Monomers Polym* **2007**, *10*, 543-554.
- [201] J. Varshosaz, M. Hajian, *Drug Deliv* **2004**, *11*, 53-58.
- [202] S. K. Jain, A. Jain, Y. Gupta, M. AHIRWAR, *Aaps Pharmscitech* **2007**, *8*.
- [203] Y. W. Lin, Q. Chen, H. B. Luo, *Carbohydr Res* **2007**, *342*, 87-95.
- [204] W. Meier, *Chem Soc Rev* **2000**, *29*, 295-303.
- [205] K. R. Kumar, D. E. Brooks, *Macromol Rapid Comm* **2005**, *26*, 155-159.
- [206] C. Gottschalk, F. Wolf, H. Frey, *Macromol Chem Physic* **2007**, *208*, 1657-1665.
- [207] D. C. Wan, H. T. Pu, X. Y. Cai, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7787-7789.
- [208] M. Kramer, J. F. Stumbe, H. Turk, S. Krause, A. Komp, L. Delineau, S. Prokhorova, H. Kautz, R. Haag, *Angew Chem Int Edit* **2002**, *41*, 4252-4256.
- [209] Y. Chen, Z. Shen, L. Pastor-Perez, H. Frey, S. E. Stiriba, *Macromolecules* **2005**, *38*, 227-229.
- [210] C. H. Liu, C. Gao, D. Y. Yan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8102-8111.
- [211] A. V. Ambade, E. N. Savariar, S. Thayumanavan, *Mol Pharmaceut* **2005**, *2*, 264-272.
- [212] M. C. Jones, J. C. Leroux, *Soft Matter* **2010**, *6*, 5850-5859.
- [213] M. Scholl, T. Q. Nguyen, B. Bruchmann, H. A. Klok, *J Polym Sci Pol Chem* **2007**, *45*, 5494-5508.
- [214] M. Scholl, T. Q. Nguyen, B. Bruchmann, H. A. Klok, *Macromolecules* **2007**, *40*, 5726-5734.
- [215] C. Ho, *Inauguraldissertation* **2009**, Freiburg i. Brsg.
- [216] C. H. Ho, E. K. Odermatt, I. Berndt, J. C. Tiller, *J Biomat Sci-Polym E* **2013**, *24*, 1589-1600.
- [217] A. Sosnik, G. Gotelli, G. A. Abraham, *Prog Polym Sci* **2011**, *36*, 1050-1078.
- [218] K. Kempe, C. R. Becer, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5825-5842.

- [219] C. H. Ho, M. Thiel, S. Celik, E. K. Odermatt, I. Berndt, R. Thomann, J. C. Tiller, *Polymer* **2012**, *53*, 4623-4630.
- [220] C. J. Waschinski, S. Barnert, A. Theobald, R. Schubert, F. Kleinschmidt, A. Hoffmann, K. Saalwachter, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1764-1771.
- [221] Y. H. Kim, *Macromol Symp* **1994**, *77*, 21-33.
- [222] C. J. Hawker, R. Lee, J. M. J. Frechet, *J Am Chem Soc* **1991**, *113*, 4583-4588.
- [223] D. Holter, A. Burgath, H. Frey, *Acta Polym* **1997**, *48*, 30-35.
- [224] H.-D. Belitz, *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung* **1965**, *127*, 341-352.
- [225] F. Sanger, *Biochem J* **1945**, *39*, 507-515.
- [226] R. R. Porter, F. Sanger, *Biochem J* **1948**, *42*, 287-294.
- [227] Schlossm.Sf, A. Yaron, Benefrai.S, H. A. Sober, *Biochemistry-Us* **1965**, *4*, 1638-&.
- [228] M. W. Almozaik, *Diplomarbeit* **2010**, TU Dortmund.
- [229] S. J. Xu, M. Kramer, R. Haag, *J Drug Target* **2006**, *14*, 367-374.
- [230] S. Xu, Y. Luo, R. Haag, *Macromol Biosci* **2007**, *7*, 968-974.
- [231] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol Rapid Comm* **2004**, *25*, 1739-1764.
- [232] R. Hoogenboom, *Angew Chem Int Edit* **2009**, *48*, 7978-7994.
- [233] A. Mero, G. Pasut, L. D. Via, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, F. M. Veronese, *J Control Release* **2008**, *125*, 87-95.
- [234] C. J. Waschinski, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 235-243.
- [235] C. J. Waschinski, V. Herdes, F. Schueler, J. C. Tiller, *Macromol Biosci* **2005**, *5*, 149-156.
- [236] C. P. Fik, C. Krumm, C. Muennig, T. I. Baur, U. Salz, T. Bock, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 165-172.
- [237] J. M. Kranenburg, C. A. Tweedie, R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, H. M. L. Thijs, C. E. Hendriks, K. J. Van Vliet, U. S. Schubert, *J Mater Chem* **2007**, *17*, 2713-2721.
- [238] E. F. J. Rettler, J. M. Kranenburg, H. M. L. Lambermont-Thijs, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol Chem Phys* **2010**, *211*, 2443-2448.
- [239] R. Luxenhofer, Y. C. Han, A. Schulz, J. Tong, Z. J. He, A. V. Kabanov, R. Jordan, *Macromol Rapid Comm* **2012**, *33*, 1613-1631.
- [240] S. C. Lee, C. Kim, I. C. Kwon, H. Chung, S. Y. Jeong, *J Control Release* **2003**, *89*, 437-446.
- [241] C. H. Wang, C. H. Wang, G. H. Hsiue, *J Control Release* **2005**, *108*, 140-149.
- [242] P. Rigler, W. Meier, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 367-373.
- [243] Y. Milonaki, E. Kaditi, S. Pispas, C. Demetzos, *J Polym Sci Pol Chem* **2012**, *50*, 1226-1237.
- [244] M. Reif, R. Jordan, *Macromol Chem Phys* **2011**, *212*, 1815-1824.
- [245] R. Luxenhofer, M. Bezen, R. Jordan, *Macromol Rapid Comm* **2008**, *29*, 1509-1513.
- [246] A. Kowalczyk, J. Kronek, K. Bosowska, B. Trzebicka, A. Dworak, *Polym Int* **2011**, *60*, 1001-1009.
- [247] N. Zhang, S. Huber, A. Schulz, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2215-2221.
- [248] N. Zhang, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromol Chem Phys* **2012**, *213*, 1963-1969.
- [249] S. Kobayashi, M. Kaku, T. Saegusa, *Macromolecules* **1988**, *21*, 1921-1925.
- [250] M. Adeli, Z. Zarnegar, R. Kabiri, *Eur Polym J* **2008**, *44*, 1921-1930.
- [251] S. Kobayashi, M. Kaku, S. Sawada, T. Saegusa, *Polym Bull* **1985**, *13*, 447-451.
- [252] S. Shoda, E. Masuda, M. Furukawa, S. Kobayashi, *J Polym Sci Pol Chem* **1992**, *30*, 1489-1494.
- [253] H. Uyama, Y. Honda, S. Kobayashi, *J Polym Sci Pol Chem* **1993**, *31*, 123-128.
- [254] A. Gross, G. Maier, O. Nuyken, *Macromol Chem Phys* **1996**, *197*, 2811-2826.
- [255] R. Konradi, B. Pidhatika, A. Muhlebach, M. Textort, *Langmuir* **2008**, *24*, 613-616.
- [256] B. Pidhatika, M. Rodenstein, Y. Chen, E. Rakhmatullina, A. Muhlebach, C. Acikgoz, M. Textor, R. Konradi, *Biointerphases* **2012**, *7*, 1-4.
- [257] C. Weber, W. Gunther, R. Hoogenboom, R. Becer, U. S. Schubert, *Polym Preprints* **2011**, *52*, 449-450.
- [258] B. Guillermin, V. Darcos, V. Lapinte, S. Monge, J. Coudane, J. J. Robin, *Chem Commun* **2012**, *48*, 2879-2881.
- [259] N. Morimoto, R. Obeid, S. Yamane, F. M. Winnik, K. Akiyoshi, *Soft Matter* **2009**, *5*, 1597-1600.
- [260] M. W. M. Fijten, C. Haensch, B. M. van Lankvelt, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol Chem Phys* **2008**, *209*, 1887-1895.
- [261] C. von der Ehe, K. Kempe, M. Bauer, A. Baumgaertel, M. D. Hager, D. Fischer, U. S. Schubert, *Macromol Chem Phys* **2012**, *213*, 2146-2156.

-
- [262] K. Aoi, A. Takasu, M. Okada, *Macromol Chem Phys* **1994**, *195*, 3835-3844.
- [263] K. Naka, R. Yamashita, T. Nakamura, A. Ohki, S. Maeda, K. Aoi, A. Takasu, M. Okada, *Int J Biol Macromol* **1998**, *23*, 259-262.
- [264] K. Aoi, A. Takasu, M. Okada, T. Imae, *Macromol Chem Phys* **1999**, *200*, 1112-1120.
- [265] S. Halacheva, G. J. Price, V. M. Garamus, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7394-7404.
- [266] H. M. L. Lambermont-Thijs, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, *Aust J Chem* **2011**, *64*, 1026-1032.
- [267] S. Konieczny, C. P. Fik, N. J. H. Aversch, J. C. Tiller, *J Biotechnol* **2012**, *159*, 195-203.
- [268] C. Krumm, S. Konieczny, G. J. Dropalla, M. Milbradt, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2013**, *46*, 3234-3245.
- [269] T. Miron, M. Wilchek, *Bioconjugate Chem* **1993**, *4*, 568-569.
- [270] aW. Meier, C. Nardin, M. Winterhalter, *Angew Chem Int Edit* **2000**, *39*, 4599-4602; bC. Nardin, M. Winterhalter, W. Meier, *Langmuir* **2000**, *16*, 7708-7712.
- [271] C. Krumm, C. P. Fik, M. Meuris, G. J. Dropalla, H. Geltenpoth, A. Sickmann, J. C. Tiller, *Macromol Rapid Comm* **2012**, *33*, 1677-1682.
- [272] A. M. Bieser, J. C. Tiller, *Supramol Chem* **2008**, *20*, 363-367.
- [273] H. M. L. Lambermont-Thijs, M. W. M. Fijten, A. J. van der Linden, B. M. van Lankvelt, M. M. Bloksma, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4320-4325.
- [274] U. K. Laemmli, *Nature* **1970**, *227*, 680-685.
- [275] J. Heukeshoven, R. Dernick, *Electrophoresis* **1985**, *6*, 103-112.
- [276] B. A. Wechsler, C. T. Prewitt, *Am Mineral* **1984**, *69*, 176-185.
- [277] F. Kazemi, A. R. Massah, M. Javaherian, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5083-5087.

Matthias Richard Thiel

Persönliche Daten

Anschrift: Lütge-Brück-Straße 1,
44135 Dortmund
Geburtsdatum: 30.07.1981
Geburtsort: Böblingen
Familienstand: ledig

Akademischer Werdegang

2007-2014

Promotion TU Dortmund

Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften
Herr Prof. Dr. rer. nat. habil. J. C. Tiller
Fakultät für Bio- und Chemieingenieurwesen

Thema der Promotion:

„Neuartige Materialien für magnetisch bzw. thermisch getriggerte Freisetzungssysteme“

Studium (Diplomchemiker)

Albert-Ludwig Universität Freiburg

Schwerpunkt: Makromolekulare Chemie

Diplomarbeit am Freiburger Materialforschungszentrum:

„Synthese magnetisch sedimentierbarer Katalysatorträger durch Inkorporation von Magnetit-Nanopartikel in amphiphile Mikropartikel“ (Note 2,7)

Schulischer Werdegang

1992-2001

Weidigschule Butzbach, Gymnasium des Wetteraukreises
Abitur (Note 1,7)

1998

Jordan High School, Utah (Halbjahr 11/1)

1992

Johanniterschule Münzenberg/Gambach

1988-1992

Johann-Brücker-Grundschule Schönaich

TU Dortmund
Department of Biochemical and Chemical Engineering
Abstract of Doctoral Dissertation

Title: Novel materials for magnetically or thermally triggered release systems
Author: Matthias Thiel **Date of Submission:** 17.2.2014
Chair: Biomaterials and Polymer Science **First Assessor:** Prof. Dr. Joerg C. Tiller

The aim of this work was to establish materials which serve as magnetically or thermally controlled release matrices.

Magnetically controllable, amphiphilic PHEA-*l*-PDMS-micro particles (50:50) which can be potentially applied for release were synthesized in a 7-fold up-scale by incorporation of 0.125 wt.% Oleate-covered magnetite particles (8 nm) via photocatalyzed suspension polymerization. They showed a too slow response for further applications.

Additionally, hydrogels with magnetically triggerable sol-gel-transition were developed. Using magnetite-acetone-dispersion 4.7 wt.% magnetite was embedded into 6 wt.% of the low molecular weight hydrogelator 1-(2-n-hexylphenylazo)-2-hydroxy-6-naphthalene sulfonate (OHD) by heating 60 °C in 2 ml deionized water. The gel-sol transition of the resulting homogeneous OHD-hydrogel was magnetically triggered within 15 min. After 12 h at 4 °C the triggered sol gelled and could be triggered repeatedly. Structurally, parallel fans were observed instead of honeycombs.

Within the low molecular hydrogelator bolaamphiphile (BOLA, 0.2 wt.%) magnetite (4.7 wt.%) could be dispersed heterogeneously as 100-500 µm large particles by ultrasound and vortex after heating to 60 °C in 2 ml deionized water. The gel-sol-transition could be triggered magnetically once within 10 s.

As another magnetically triggerable system form stable magnetite-Pickering-emulsions (HIPEs) were generated with deionized water (3.5 ml, 83.1 wt.%), n-heptane (14.53 wt.%) and magnetite (2.37 wt.%). They were stabilized by magnetite-fractals and were reversible triggerable within 1 s.

Thermally triggerable nanocontainers for release coatings were designed by microwave-assisted synthesis of highly branched polylysine and polylysine-co-leucine (MWPL and PLcL, 10 kDa, 60% yield) followed by functionalization with 53 glycidylhexadecylether-groups (GHE-MWPL, T_g 16 °C) or *grafting-to* of 13 poly-2-butyloxazoline_{2,6}-chains (PLcL-*g*-PBUx_{2,6}, T_g 11 °C, 17,2 °C and 35 °C). They showed good dye and drug loading capacities (0,34 for congo red up to 726 for acetylsalicylic acid) as well as a successfully 8-92-fold, or 2-6-fold accelerated release rate at 37 °C in relation to 4 °C.

TU Dortmund
Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen
Kurzfassung der Dissertation

<u>Titel:</u>	Neuartige Materialien für magnetisch bzw. thermisch getriggerte Freisetzungssysteme		
<u>Autor:</u>	Matthias Thiel	<u>Tag der Einreichung:</u>	17.02.2014
<u>Lehrstuhl:</u>	Biomaterialien und Polymerwissenschaften	<u>Erster Gutachter:</u>	Prof. Dr. Jörg C. Tiller

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Materialien zu etablieren, die als magnetisch oder thermisch kontrollierte Freisetzungsmatrix dienen können.

Magnetisch steuerbare, amphiphile PHEA-/PDMS-Mikropartikel (50:50), die potentiell für Freisetzung eingesetzt werden können, wurden durch den Einbau von 0,125 Gew.% Oleat-beschichteten Magnetitpartikeln (8 nm) per photokatalysierter Suspensionspolymerisation in einem 7-fachen Up-Scale synthetisiert. Sie zeigten für die Anwendung ein zu langsames, magnetisches Ansprechverhalten.

Zudem wurden Hydrogele mit magnetisch triggerbarem Gel-Sol-Übergang entwickelt. Aus einer Magnetit-Aceton-Dispersion konnten 4,7 Gew.% Magnetit in 6 Gew.% des niedermolekularen Hydrogelators 1-(2-n-Hexyl)-2-hydroxy-6-naphthalinsulfonsäure Natriumsalz (OHD) durch Erwärmen auf 60 °C mit 2 ml VE-Wasser in ein homogenes OHD-Hydrogel eingelagert werden. Der vollständige Gel-Sol-Übergang wurde innerhalb von 15 min magnetisch getriggert und konnte beliebig oft durch 12 h Lagerung des Sols bei 4 °C umgekehrt werden. Strukturell bildeten sich statt Wabenstrukturen parallel verlaufende Fächer aus.

In dem niedermolekularen Hydrogelator Bolaamphiphil (BOLA, 0,2 Gew.%) konnte Magnetit (4,7 Gew.%) heterogen als 100-500 µm große Partikel durch Einsatz von Ultraschall und Vortex nach Erwärmen auf 60 °C in 2 ml VE-Wasser suspendiert werden. Der vollständige Gel-Sol-Übergang konnte innerhalb von 10 s einmalig magnetisch getriggert werden und ein erneutes Gelieren trat nicht ein.

Als weiteres magnetisch triggerbares System wurden formstabile Magnetit-Pickeringemulsionen (HIPEs) aus VE-Wasser (3,5 ml, 83,1 Gew.%), n-Heptan (14,53 Gew.%) und Magnetit (2,37 Gew.%) erzeugt. Sie wurden durch Magnetitfraktale stabilisiert und waren innerhalb 1 s reversible triggerbar.

Thermisch triggerbare Nanocontainer für Freisetzungsbeschichtungen wurden durch Mikrowellen-assistierte Synthese von hoch verzweigtem Polylysin und Polylysin-co-leucin (MWPL und PLcL, 10 kDa, 60% Ausbeute) und durch nachfolgende Funktionalisierung mit 53 Glycidylhexadecylether-Gruppen (GHE-MWPL, T_g 16 °C) oder *Grafting-to* von 13 Poly-2-Butyloxazolin_{2,6}-Ketten (PLcL-g-PBuOx_{2,6}, T_g 11 °C, 17,2 °C und 35 °C) entworfen. Sie zeigten gute Farb- und Wirkstoffbeladungskapazitäten (von 0,34 für Kongorot bis 726 für Acetylsalicylsäure) und wiesen im Vergleich zu 4 °C bei 37 °C die 8-92-fach, bzw. 2-6-fach gesteigerte Freisetzungsraten auf.