

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. nat.

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

Technische Universität Dortmund

Herstellung von Vesikeln und Doppelemulsionen durch Phasentransferprozesse

vorgelegt von

M.Sc. Christian Strötges

Dortmund 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von Januar 2011 bis August 2015 an dem Lehrstuhl für Physikalische Chemie II der Technischen Universität Dortmund unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Heinz Rehage durchgeführt.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2015

1. Gutachter Prof. Dr. Heinz Rehage
2. Gutachter Prof. Dr. Claus Czeslik

„Gegensätze widersprechen sich nicht, sondern ergänzen einander.“

Niels Bohr

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Heinz Rehage für die hervorragende Unterstützung über den gesamten Verlauf der Promotion. Durch seine Ideen und die zahlreichen Anregungen wurde die Durchführung dieser Arbeit möglich.

Herrn Professor Claus Czeslik danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Weiterhin möchte ich den Kolleginnen und Kollegen aus dem DFG Schwerpunktprogramm 1273 Kolloidverfahrenstechnik für die informativen Tagungen und lehrreichen Kooperationen bedanken. Außerdem bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung im Rahmen dieses Programms.

Zudem danke ich den Mitarbeitern des Mercur Projektes „Silberdotierte Calciumphosphat-Nanopartikel als antibakterielle Wirkstoffe“ für die gelungene Zusammenarbeit. Dem Mercator Research Center Ruhr danke ich für die Förderung meiner Arbeit.

Für die kompetente Mitarbeit und die wissenschaftliche Ausarbeitung relevanter Fragestellungen bedanke ich mich herzlich bei M.Sc. Anna Pantke und M.Sc. Dominik Bernhagen. Ferner möchte ich mich bei B.Sc. Simon Egger, M.Sc. Marija Naiditsch und M.Sc. Martin Körner für die engagierte Mitarbeit und die akribische Ausarbeitung der Fragestellungen bedanken.

Mein Dank gilt auch M.Sc. Maureen Kott und M.Sc. Anna Pantke für die konstruktive Kritik und wertvolle Korrekturen an dieser Arbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe Physikalische Chemie II danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die vielen bereichernden Diskussionen.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern für den Rückhalt während meines gesamten Studiums und meiner Freundin für die Unterstützung und Liebe danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>THEORETISCHE GRUNDLAGEN</u>	3
2.1	AMPHIPHILE	3
2.1.1	AGGREGATE	4
2.1.2	ADSORPTION AN FLÜSSIGE GRENZFLÄCHEN	7
2.1.3	EMULSIONEN	9
2.1.4	DOPPELEMULSIONEN	10
2.1.5	STABILITÄT VON EMULSIONEN	12
2.1.6	STABILITÄT VON DOPPELEMULSIONEN	15
2.1.7	VESIKEL	16
2.1.8	STABILITÄT VON VESIKELN	17
2.1.9	WECHSELWIRKUNGSKRÄFTE	18
2.1.10	NANOPARTIKEL	21
2.1.11	RHEOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN	22
3	<u>EXPERIMENTELLE METHODEN</u>	26
3.1	FLUORESZENZSPEKTROSKOPIE	26
3.1.1	ZENTRIFUGATIONSMETHODE	27
3.2	UV-VIS SPEKTROSKOPIE	29
3.3	DYNAMISCHE LICHTSTREUUNG	30
3.3.1	ZETAPOTENTIALMESSUNGEN	33
3.4	TROPFENKONTURANALYSE	33
3.4.1	PENDANT DROP	33
3.4.2	SPINNING DROP	36
3.5	GRENZFLÄCHENRHEOLOGIE	37
3.5.1	OSCILLATING SPINNING DROP	37
3.5.2	TORSIONSPENDEL	38
3.5.3	DHR	40
3.6	ANALYSE VON TENSIDMONOSCHICHTEN	41
3.6.1	LANGMUIR-ISOTHERMEN	42
3.6.2	BREWSTERWINKELMIKROSKOPIE	43

4	ERGEBNISSE	45
4.1	STOFFSYSTEME	45
4.1.1	AMPHIPHILE MOLEKÜLE	45
4.1.2	WÄSSRIGE MEDIEN	47
4.1.3	HYDROPHOBE NANOPARTIKEL	47
4.1.4	ORGANISCHE MEDIEN	50
4.1.5	DARSTELLUNG DER STOFFSYSTEME	51
4.2	SCHWERLÖSLICHE MONOSCHICHTEN UND OBERFLÄCHENPOTENTIALE	53
4.2.1	MONOSCHICHTEN	54
4.2.2	OBERFLÄCHENPOTENTIAL DER MONOSCHICHTEN	62
4.2.3	FUNKTIONALISIERTE NANOPARTIKEL AUF DER WASSEROBERFLÄCHE	64
4.3	GRENZFLÄCHENSPANNUNG UND ADSORPTIONSKINETIK	67
4.3.1	TROPFENKONTURANALYSE AM HÄNGENDEN TROPFEN – PENDANT DROP	68
4.3.2	TROPFENKONTURANALYSE AM ROTIERENDEN TROPFEN – SPINNING DROP	75
4.4	RHEOLOGIE	79
4.4.1	SCHERRHEOLOGISCHE MESSUNGEN – DHR	79
4.4.2	SCHERRHEOLOGISCHE MESSUNGEN – TORSIONSPENDEL	80
4.4.3	DEHNRHEOLOGISCHE MESSUNGEN – OSCILLATING SPINNING DROP	82
4.5	PHASENTRANSFER	87
4.5.1	ZENTRIFUGATIONSMETHODE	88
4.5.2	TROPFENMETHODE	96
4.5.3	STRAHLMETHODE	101
4.5.4	AUSBILDUNG VON FLÜSSIG/FLÜSSIG-SCHÄUMEN	105
4.5.5	STABILITÄT DER DOPPELEMULSIONEN	108
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	115
6	SUMMARY AND OUTLOOK	117
7	VARIABLEN- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	119
8	ANHANG	121
9	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	125
10	LITERATURVERZEICHNIS	132

1 Einleitung

Die Verkapselung von flüssigen Materialien ist ein breiter Forschungsbereich in der Wissenschaft und ein stetig wachsender Zweig in der industriellen Produktion. Neben der Waschmittel- und der pharmazeutischen Industrie werden Mikrokapseln in zahlreichen weiteren Anwendungsbereichen eingesetzt. Die Weiterentwicklung und die Erforschung neuer Hüllschichten ist ein wesentlicher Faktor für die Entfaltung dieses Marktes. Die Produkteigenschaften werden häufig durch eine gezielte Freigabe einer Komponente verbessert. Der einfachste Fall ist eine retardierte Freisetzung, die beispielsweise eine Überdosierung verhindert und die Wirksamkeit verlängert. Die Depotwirkung kann auch durch einen Auslöseimpuls aufgehoben werden, der dann die zeitnahe Ausschüttung des verkapselten Materials bewirkt. Der Aufbau der Hüllschicht wird sowohl durch den Mechanismus der Freisetzung als auch durch Materialeigenschaften bestimmt, so dass eine produktspezifische Entwicklung in vielen Fällen notwendig ist.

Ein Ansatz ein flexibles Verkapselungsverfahren zu schaffen, besteht in dem spezifischen Befüllen von Vesikeln. Die Hüllschicht besteht aus einer Doppellage amphiphiler Moleküle, die eine Diffusionsbarriere ausbilden. Die Nutzung der Membran beschränkt sich in den meisten zugelassenen Formulierungen bislang auf den Schutz der Wirkstoffe vor den körpereigenen Abbaumechanismen und lässt die resorptionsfördernden Eigenschaften außen vor. Eine kostengünstige Methode zur Herstellung einer großen Menge gefüllter Vesikel birgt großes Potential ist bislang jedoch nicht umgesetzt worden.

Ein weiterer Ansatz ist die Nutzung von Doppelemulsionen als Flüssigkeitscontainer. Sie gehören zu den Mehrfachemulsionen und werden bereits in kosmetischen Produkten und in Nahrungsmitteln als Verkapselungsmöglichkeit eingesetzt. Im Gegensatz zu herkömmlichen Emulsionen entspricht die innere Phase der kontinuierlichen Phase. Die mittlere Phase bildet eine effektive Barriere aus, die als flüssiges Verkapselungsmaterial verstanden werden kann. Im Falle einer Wasser/Öl/Wasser-Doppelemulsion dient eine Ölphase als Separator zwischen den wässrigen Phasen. Neben der Dichte dieser Phase spielen auch die Eigenschaften der Grenzflächen eine wichtige Rolle für die makroskopischen Eigenschaften. Die Herstellung vieler Doppelemulsionen erfolgt in zwei getrennten Schritten. Allerdings sind auch Verfahren bekannt, deren Aufbau die Herstellung in einem Schritt erlauben.

Die durchgeführte Arbeit fand zu einem großen Teil im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramms 1273 „Kolloidverfahrenstechnik“ statt und behandelt die oben genannten Ansätze zur definierten Füllung kleiner Flüssigkeitscontainer. Die ersten beiden

Projektphasen wurden von Frau Dr. Schmitte bearbeitet^[1]. Sie konnte zeigen, dass diverse methodische Ansätze, wie eine Elektrospraymethode und eine Zentrifugationsmethode einen Phasentransfer von Emulsionstropfen ermöglichen^[2]. Diese Verfahren führen in einigen Fällen zu einer Ummantelung der inneren Phase mit organischer Phase, so dass Doppelemulsionen entstehen^[3]. Die Phasentransfermethode wird mittlerweile von den Arbeitsgruppen um Yoshikawa und Baigl genutzt, um Vesikel mit einer Größe von bis zu 100 μm herzustellen^[4].

Ein besonderes Augenmerk lag auf der Optimierung des Phasentransfers im Hinblick auf die Einbaueffizienz. Zu diesem Zweck wurden zunächst die Eigenschaften der Grenzflächen ausgewählter Systeme analysiert und an die Anforderungen der Verfahren angepasst. Die Charakterisierung der Monoschichten der verwendeten Amphiphile an der Wasser/Luft-Grenzfläche konnte die Morphologie dieser Schichten darlegen. Zusätzlich wurde die Dynamik der Adsorption an die Wasser/Öl-Grenzfläche untersucht. Die Diffusionsgeschwindigkeit ist demnach ein wichtiger Aspekt für die Effizienz des Phasendurchtritts. Die rheologischen Eigenschaften der Grenzflächen geben Auskunft über das Deformationsverhalten unter Scher- und Dehnbelastungen. Solche Belastungen wirken während des Transfers der Tropfen über die Grenzfläche. Die *Oscillating-Spinning-Drop*-Methode macht deutlich, dass für die Generierung einer stabilen Emulsion mit den verwendeten Verfahren eine flexible Grenzfläche und damit eine Konzentration grenzflächenaktiver Substanzen im Bereich von 10 mmol/l notwendig sind.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Verfahren zur Herstellung der Flüssigkeitscontainer analysiert. Die Zentrifugationsmethode konnte durch eine Veränderung der Versuchsparameter mit erhöhter Einbaueffizienz durchgeführt werden. Aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der immer noch unzureichenden Effizienz wurden zwei weitere Methoden zur Ausbildung von Doppelemulsionen entwickelt. Eine davon verwendete ein Zinn-Plättchen mit wenigen Mikrometer großen Löchern für die Generierung von Emulsionstropfen. Diese Tropfen konnten wiederum durch eine turbulente Strömung in die wässrige Phase überführt werden. Dabei steigt der mittlere Durchmesser auf über 250 μm an, bei 31% Transfereffizienz. Die zweite neue Methode, der Phasentransfer über einen Flüssigkeitsstrahl liefert dagegen Werte von 80-90%. Aus diesem Grund wurde die Einstellbarkeit dieses Verfahrens genauer untersucht und die Freisetzung der inneren Phase getestet. Durch die hohe Flexibilität besitzt dieser Prozess das Potential für die effektive Verkapselung von flüssigen Phasen in Doppelemulsionen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Amphiphile

Amphiphile Moleküle besitzen sowohl hydrophile als auch hydrophobe Eigenschaften und können sehr unterschiedliche Strukturen aufweisen. Die bivalenten Eigenschaften führen zu einer Anreicherung der Moleküle an Grenzflächen und einer konzentrationsabhängigen Zusammenlagerung in der Volumenphase. Verfolgen lässt sich dieser Vorgang über die Grenzflächenspannung γ , die bei steigender Grenzflächenkonzentration Γ abnimmt. Ist die Grenzfläche voll besetzt, kommt es zu einer Aggregatbildung in der Subphase. Dieser Punkt wird kritische Mizellbildungskonzentration (cmc) genannt und ist ein wichtiger Kennwert für das Verhalten einer Tensidlösung. Eine Kategorisierung der amphiphilen Moleküle wird häufig über die chemische Funktionalität der Kopfgruppe vollzogen. Es wird zwischen ionischen und nicht-ionischen Molekülen unterschieden, die jeweils wiederum in weitere Klassen aufgeteilt werden können^[5,6,7]. Während in natürlichen Systemen geladene Lipide eine wichtige Rolle beim Aufbau von Membranen einnehmen, werden in industriellen Produkten häufig nichtionische Tenside eingesetzt^[8,9]. Im Verlauf dieser Arbeit werden industriell hergestellte Amphiphile als Tenside bezeichnet und von den ebenfalls verwendeten Phospholipiden unterschieden, die auch Lipide genannt werden. Diese Unterscheidung gibt noch keine Auskunft über wichtige Eigenschaften wie beispielsweise die Löslichkeit. Aus diesem Grund erfolgt in einigen Fällen zusätzlich eine Klassifizierung mittels des HLB(*hydrophilic-lipophilic balance*)-Wertes. Es gibt zwei populäre Methoden diesen Wert zu berechnen und damit die Löslichkeit zu bestimmen. Die von Griffin vorgeschlagene Theorie schätzt die Löslichkeit in polaren und unpolaren Lösungsmitteln anhand des Molekulargewichts der hydrophilen und hydrophoben Molekülteile ab. Seine Skala reicht von 1-20 wobei ein höherer Wert für eine bessere Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Wasser, spricht. Die etwas variabelere Methode von Davies ordnet den funktionellen Gruppen definierte Werte zu, wodurch die Skala nicht auf Werte <20 begrenzt ist. Da auch ionische Tenside hiermit bewertet werden können, wird diese Methode im Folgenden eingesetzt. Der Packungsparameter c_p dient ebenfalls der Charakterisierung grenzflächenaktiver Moleküle und wird für die Abschätzung des Aggregationsverhaltens verwendet. Die Größe der Kopfgruppe wird in Bezug zu dem hydrophoben Teil und der Länge des Amphiphils gesetzt, daraus ergibt sich eine mögliche Morphologie der Aggregate, die wiederum abhängig vom Lösungsmittel ist. Unter definierten Bedingungen können somit Zusammenlagerungen wie Mizellen, Vesikel und lamellare Phasen^[10,11,12,13] entstehen.

2.1.1 Aggregate

Im Allgemeinen werden Aggregate aus Amphiphilen auch Assoziationskolloide genannt. Sie zeichnen sich, im Gegensatz zu klassischen Kolloiden, durch ihre flexible, flüssigkeitsähnliche Struktur aus, die durch nicht kovalente Bindungen hervorgerufen werden^[14]. Voraussetzung für die Ausbildung von Aggregaten ist, dass sich die anziehenden Wechselwirkungen innerhalb der Aggregate und im dispergierten Zustand unterscheiden. Nach dem „*Opposing forces*“-Modell, welches von Tanford *et al.*^[10] eingeführt wurde, trägt der hydrophobe Teil mit einer attraktiven Wechselwirkung zur Aggregation bei, während die Kopfgruppen untereinander repulsiv wechselwirken. Dies bewirkt die für Mizellen typische Struktur mit einer dichten Packung der hydrophoben Ketten im inneren und einem von Lösungsmittel durchzogenen äußeren Teil (Abbildung 2-1).

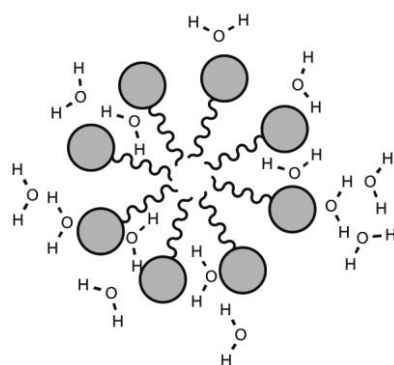


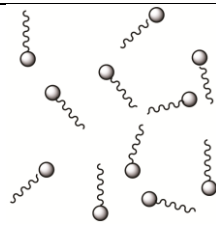
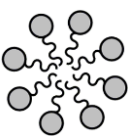
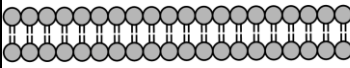
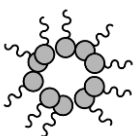
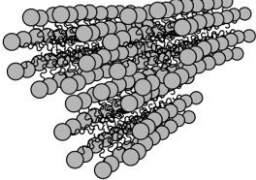
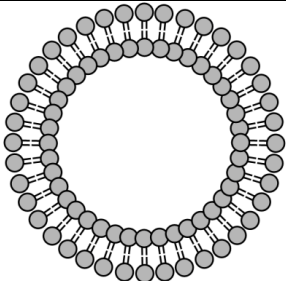
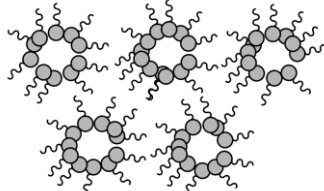
Abbildung 2-1 Schematischer Schnitt durch eine Mizelle mit umgebenden Wassermolekülen
 Durch die unvollständige Abgrenzung zu dem umgebenden Lösungsmittel ist der Austausch mit in Lösung befindlichen Amphiphilen möglich und findet in einem dynamischen Gleichgewicht statt^[15]. Diese Dynamik führt zu einem Gleichgewichtszustand, in dem es fortlaufend zur Bildung und zum Zerfall von Mizellen kommt. Kugelförmige Aggregate, die in der Regel aus 50 bis 100 einzelnen Molekülen bestehen, haben eine vergleichsweise kurze Lebensdauer. In kleineren Mizellen beträgt die Verweildauer eines Amphiphils innerhalb einer Mizelle $10^{-5} - 10^{-3}$ s. Größere, wurmartige Mizellen bleiben dagegen länger bestehen. Das Volumen des hydrophoben Teils V_0 gibt in Relation zur Größe der Kopfgruppe a_e und der Länge l_0 die Aggregatstruktur vor. Diese molekülspezifischen Parameter, zu denen auch die Ladung gehört, sind demnach entscheidende Faktoren die die Aggregation beeinflussen^[16]. Zusätzlich spielen weitere Parameter, wie der pH-Wert oder die Temperatur, eine wichtige Rolle, da sich diese direkt auf den Strukturfaktor, den sogenannten Packungsparameter c_p (1), auswirken^[17]. Außerdem ist bekannt, dass selbst geringe Salzkonzentrationen die Aggregatbildung durch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem polaren Molekülteil

beeinflussen^[18]. Dies lässt sich mit einem geänderten Platzbedarf der Kopfgruppe a_e in Anwesenheit der Salze erklären.

$$c_p = \frac{V_0}{a_e \cdot l_0} \quad (1)$$

Der Packungsparameter c_p setzt die Größe der Kopfgruppe in Bezug zu dem hydrophoben Teil und der Länge des Amphiphils l_0 und lässt somit eine Abschätzung über die sich ausbildenden Aggregate zu (Tabelle 2-1). Unabhängig von der Struktur der Aggregate besitzen diese, aufgrund der amphiphilen Eigenschaften der Moleküle, ebenfalls eine Polarität.

Tabelle 2-1 Schematische Einteilung von Aggregatstrukturen über den Packungsparameter und die Konzentrationen^[15]

Aggregate	Mizellen	Lamellare Phasen	Inverse Mizellen
Packungsparameter	$c_p > 0,5$	$0,5 < c_p < 1,0$	$1,0 < c_p$
$c < \text{cmc}$			
$c > \text{cmc}$			
$c \gg \text{cmc}$			

Neben dem Packungsparameter, der vor allem die Morphologie der Überstrukturen zu beschreiben hilft, wird die cmc als charakteristisches Merkmal für Amphiphile verwendet. Wird beispielsweise die Länge des hydrophoben Teils variiert, ändert sich nicht nur die Löslichkeit, sondern auch die cmc. Die Kinetik wird über Diffusionskoeffizienten beeinflusst und zusätzlich über den Packungsparameter^[19,20]. Die große Anzahl an Einflussfaktoren führt

dazu, dass die Eigenschaften spezifischer Lösungen schwer vorherzusagen sind^[21], wodurch die Entwicklung von Formulierungen empirische Versuchsreihen erfordert.

Phospholipide besitzen typischerweise einen Packungsparameter von ca. 1, sie bilden daher vesikuläre Strukturen und flexible Membranen aus. Der Packungsparameter resultiert aus der Ausdehnung der amphoteren Kopfgruppe sowie der Länge und Ausdehnung der beiden lipophilen aliphatischen Ketten. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Systeme eine hohe Flexibilität besitzen^[22]. In Doppelschichten mit einer starken Krümmung, wie sie in Vesikeln mit einem Durchmesser von einigen Nanometern zu finden sind, nehmen die aliphatischen Ketten auf der Innenseite wesentlich mehr Platz ein als auf der Außenseite^[23]. Außerdem kann die Struktur lamellarer Phasen vier verschiedene Formen annehmen. In Abhängigkeit von der Temperatur und dem Druck ändert sich die Beweglichkeit und die Orientierung der Moleküle (Abbildung 2-2). Die Phasenumwandlungstemperaturen ändern sich mit der Länge der aliphatischen Ketten.

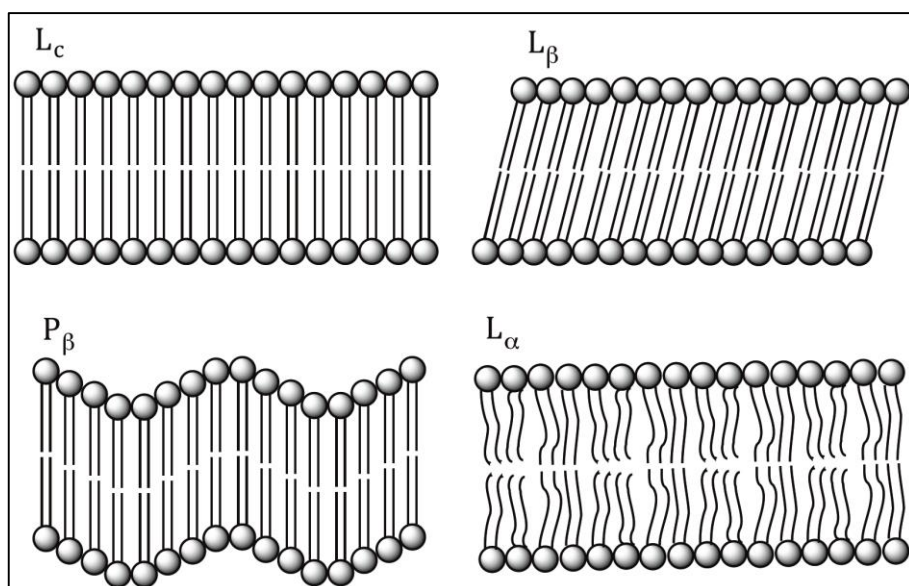


Abbildung 2-2 Schematische Darstellung der temperaturabhängigen Phasenumwandlungen von lamellaren Phasen^[24]

Tenside gibt es mittlerweile mit einer großen Vielfalt an Strukturen und physikalisch chemischen Eigenschaften. In dieser Arbeit liegt der Focus auf großtechnisch hergestellten nichtionischen Tensiden, Span80 und Brij72, die stabile Vesikel und Emulsionen ausbilden können (siehe Kapitel 4.1.1). Wie die meisten großtechnisch hergestellten Tenside besitzen sie nur eine einzelne aliphatische Kette und eine einfach aufgebaute Kopfgruppe. Der Packungsparameter liegt zwischen 0,5 und 1, wodurch die Ausbildung stabiler Vesikel möglich wird^[25].

2.1.2 Adsorption an flüssige Grenzflächen

Die Grenzfläche zwischen zwei nicht mischbaren Phasen α und β wird häufig schematisch als zweidimensionale Fläche behandelt. In der Realität besitzt sie allerdings eine, wenn auch geringe, Ausdehnung in die dritte Raumrichtung^[15]. Demnach wird dieser Bereich auch als Grenzphase bezeichnet und besitzt durch die erhöhte Konzentration an Molekülen beider Phasen spezielle Eigenschaften. Amphiphile Moleküle reichern sich in gerichteter Form in dieser Grenzschicht an. Diese Anreicherung ist jedoch reversibel, findet in einem thermodynamischen Gleichgewicht statt und kann über die Grenzflächenkonzentration Γ beschrieben werden (2). Die Grenzflächenkonzentration Γ ist eine Flächenkonzentration und ist definiert als die Stoffmenge einer Komponente i an der Grenzfläche $n(\gamma)$ im Bezug auf eine Flächeneinheit A .

$$\Gamma_i = \frac{n_i(\gamma)}{A} \quad (2)$$

Im Zusammenhang zur Grenzflächenkonzentration steht die Grenzflächen­spannung γ . Diese lässt sich bei konstanter Temperatur und konstantem Druck über die Gibbs'sche Gleichung beschreiben (3).

$$d\gamma = - \sum_i \Gamma_i d\mu_i \quad (3)$$

Da die chemischen Potentiale μ der Komponenten nicht unabhängig voneinander sind, lässt sich diese Gleichung nicht ohne weiteres integrieren. Die Gibbs'sche Adsorptionsisotherme ergibt sich dann für ein Zweikomponentensystem unter der Annahme ideal verdünnter Lösungen. Zudem wird die Grenzphase so gewählt, dass die Grenzflächenkonzentration des Lösungsmittels Γ_1 null entspricht und die flächenbezogene Konzentration der adsorbierenden Komponente $\Gamma_2 > 0$ für eine positive Adsorption oder $\Gamma_2 < 0$ für eine negative Adsorption der Komponente ist (4).

$$d\gamma = -RT\Gamma_2 d\ln c_2 \quad (4)$$

Die Gibbs'sche Adsorptionsisotherme stellt folglich einen Zusammenhang zwischen der Adsorption der gelösten Komponente (mit der Konzentration c_2) und der Grenzflächen­spannung her.

Der Adsorptionsvorgang hat weitere Auswirkungen auf die Grenzfläche. Die Ladung der Grenzfläche wird durch ionische Amphiphile stark beeinflusst, so dass sich ein elektrostatisches Potential relativ zur ladungsfreien Grenzfläche ausbildet. Das Oberflächenpotential wird nicht nur von der Kopfgruppe beeinflusst, sondern auch von der

Ionenstärke der umgebenden Lösung und der Länge des hydrophoben Teils. Diese Anisotropie der Teilchen beeinflusst die Mobilität an der Grenzfläche^[26]. Eine genauere Beschreibung des Potentials ist in Kapitel 4.2.2 zu finden.

Die Geschwindigkeit, mit der die Amphiphile an der Grenzfläche adsorbieren, hängt von vielen Faktoren ab. Der Besetzungsgrad ist zunächst der wichtigste Faktor. Zur Beobachtung des Prozesses wird daher in der Regel eine Grenzfläche neu geschaffen und der zeitabhängige Besetzungsgrad analysiert. Zur anschaulichen Beschreibung des Adsorptionsprozesses kann dieser in zwei voneinander abhängige Prozesse unterteilt werden. Im ersten Teil diffundiert die grenzflächenaktive Substanz in die direkte Umgebung der Grenzfläche (in das sogenannte *sub-surface*), im zweiten Schritt findet der eigentliche Adsorptionsprozess statt. Die Adsorption ist unter anderem mit einer Dehydratisierung und einer Konformationsänderung der Moleküle verbunden. Diese Vorgänge bilden eine Energiebarriere aus, deren Höhe von den Moleküleigenschaften abhängt. Ist die Barriere hoch und somit der zweite der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, wird auch von einer kinetisch kontrollierten Adsorption gesprochen. Tenside adsorbieren in der Regel jedoch schnell an die Grenzfläche, da der Energiegewinn durch die Adsorption hoch und die Energiebarriere niedrig ist^[27]. In diesem Fall wird von einem diffusionskontrollierten Prozess gesprochen, der im Wesentlichen von der Geschwindigkeit der Moleküle abhängt.

Ward und Tordai haben 1946 als erste ein dynamisches Model (5) für die diffusionskontrollierte Tensidadsorption beschrieben^[28].

$$\Gamma(t) = \sqrt{\frac{D}{\pi}} \left[2c\sqrt{t} - \int_0^t \frac{c(0, \tau)}{\sqrt{t - \tau}} d\tau \right] \quad (5)$$

Die mathematische Beschreibung beinhaltet die Konzentration in der Region unterhalb der Grenzfläche $c(0,t)$ und die Konzentration der *bulk*-Phase c . Die Schwierigkeit besteht in der Zugänglichkeit von $c(0,t)$. Die Verwendung der Grenzflächenkonzentration Γ , die durch den Einsatz von Adsorptionsisothermen als Randbedingung zugänglich wird, ist eine bewährte Möglichkeit dieses Problem zu umgehen. Aber auch nach der Implementierung einer passenden Isotherme gibt es keine analytische Lösung der Gleichung, sondern lediglich numerische Lösungen. Daher ist es gängige Praxis Vereinfachungen, wie die Vernachlässigung der Grenzflächenkonzentration, die zu Beginn der Adsorption gering ist, einzuführen. Die Näherung ist demzufolge nur für einen niedrigen Besetzungsgrad zu Beginn des Adsorptionsprozesses gültig. Wird dann noch $\gamma_0 - \gamma$ durch $n_t RT\Gamma$ angenähert (6), nimmt die Gleichung folgende Form an^[29],

$$\gamma(t) = \gamma_0 - 2n_t RTc \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (6)$$

wobei der Faktor n_t für nichtionische Tenside den Wert eins und für ionische Tenside den Wert zwei annimmt. Aus Messungen der dynamischen Grenzflächenspannung und ausgehend von Gleichung (6) ist der Diffusionskoeffizient direkt zugänglich.

2.1.3 Emulsionen

Eine Emulsion ist ein dispergiertes System aus nicht oder kaum ineinander mischbaren Flüssigkeiten, meist eine hydrophile und eine hydrophobe Substanz. Die dispergierten Tropfen sind in einer umgebenden Phase, die auch kontinuierliche Phase genannt wird, gelöst. Im Allgemeinen wird zwischen einer „Öl in Wasser“ (O/W)-Emulsion und einer „Wasser in Öl“ (W/O)-Emulsion unterschieden. Der Dispergiervorgang ist in der Regel mit einem erheblichen Energieeintrag verbunden. Es entsteht eine metastabile Mischung, die durch Stabilisatoren haltbar gemacht werden kann. Als charakteristische Größe wird in vielen Fällen der Dispersephasenanteil φ angegeben, der über die Volumenanteile der dispersen Phase V_d und der kontinuierlichen Phase V_c definiert ist (7).

$$\varphi = \frac{V_d}{V_d + V_c} \quad (7)$$

Nimmt der Volumenanteil der dispersen Phase Werte oberhalb des Volumenanteils einer zufällig dicht gepackten Kugelpackung $\varphi > 0,64$ an, kommt es zur Ausbildung von schaumartigen Strukturen, die auch *biliquid foams* genannt werden^[30,31]. Die rheologischen Eigenschaften der Emulsion ändern sich durch das Aufkonzentrieren von einer viskosen Flüssigkeit zu einem elastischen Festkörper^[32]. Die Morphologie der dicht gepackten Strukturen ist mit denen eines klassischen Schaums vergleichbar, es kommt im Bereich $\varphi \gg 0,64$ zur Ausbildung tetraedrischer Tropfenstrukturen.

Nicht weniger wichtig für die Eigenschaften der Emulsion als der Volumenanteil ist die Größe der Grenzfläche. Diese hängt vor allem von der Tropfengröße der Emulsion ab. Kleine Tropfen besitzen eine wesentlich größere Oberfläche/Volumen-Verhältnis. Dieses verringert die Aufrahmgeschwindigkeit, erhöht allerdings die benötigte Stabilisatorkonzentration. Ein wichtiger Grund für die höhere Stabilität ist die Brown'sche Molekularbewegung, die kleine Tropfen durch Stöße mit dem umgebenden Lösungsmittel in der Schwebe hält.

Im einfachsten Fall liegen die Tropfen in einer monodispersen Form vor und es kann ein mittlerer Tropfendurchmesser angegeben werden. Häufig besitzen Emulsionen nach dem

Dispergieren eine inhomogene Größenverteilung der dispersen Phase und der mittlere Durchmesser reicht zur Beschreibung nicht aus.

Der Sauterdurchmesser d_{32} ersetzt die reale Dispersion durch eine Modelldispersion mit dem Tropfenvolumen V_t und der Tropfenoberfläche S_t (8).

$$\begin{aligned}V_t &= \frac{4}{3}\pi \sum_i (ir_i^3) \\S_t &= 4\pi \sum_i (ir_i^2) \\d_{32} &= 2 \cdot \left(\frac{3 \cdot V_t}{S_t}\right)\end{aligned}\tag{8}$$

Das Resultat ist ein für die gesamte Tropfenmenge repräsentativer Tropfen mit einem definierten Verhältnis von Volumen zu Oberfläche, der jedoch stark von der Qualität des Stichprobenumfangs abhängt. Für eine monomodale Verteilung ist der Sauter-Durchmesser um den Faktor 2 größer als das arithmetische Mittel.

2.1.4 Doppelemulsionen

Eine spezielle Form von Emulsionen sind multiple Emulsionen, in denen die Emulsionen wiederum in einer oder mehreren Phasen dispergiert sind^[33]. Doppelemulsionen sind eine Variante von multiplen Emulsionen und weisen zwei unterschiedliche Formen auf. „Wasser in Öl in Wasser“ (W/O/W)-Emulsionen und „Öl in Wasser in Öl“ (O/W/O)-Emulsionen^[34,35]. Im Gegensatz zu den einfachen Emulsionen (Kapitel 2.1.3) ist die innere Phase mit der kontinuierlichen Phase mischbar jedoch nicht zwangsläufig identisch (Abbildung 2-3). Die beiden Emulsionsformen können zusätzlich in drei Klassen unterteilt werden. In Emulsionen vom Typ-A liegt im Inneren nur ein einzelner Tropfen vor. Befinden sich stattdessen mehrere Tropfen im Inneren und berühren sich diese nicht, wird vom Typ-B gesprochen. Kommt es im Inneren zum Kontakt zwischen den Grenzflächen der Tropfen liegt eine Emulsion vom Typ-C vor^[36]. Der Herstellungsprozess entscheidet, welcher dieser Emulsionstypen entsteht. Das Zwei-Schritt-Verfahren, welches mit der Herstellung einer Voremulsion beginnt, führt in den meisten Fällen zu Typ-B- oder Typ-C-Emulsionen^[37].

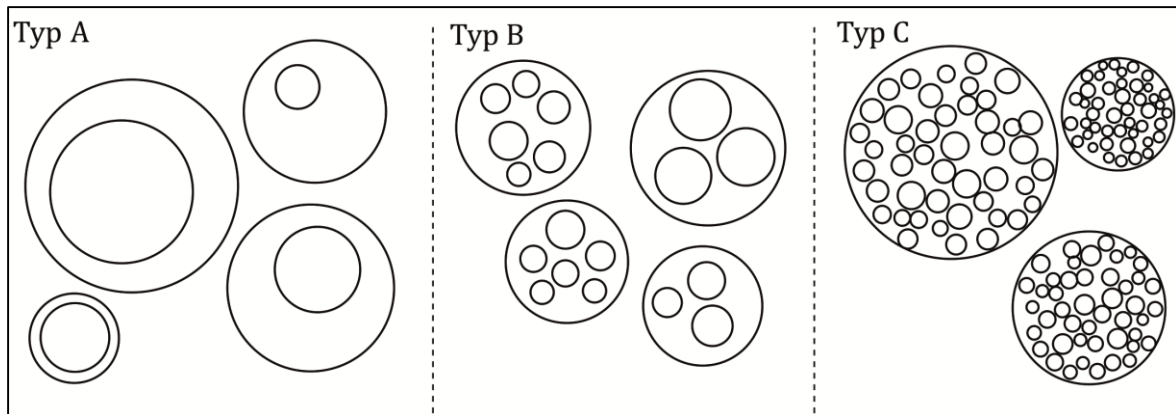


Abbildung 2-3 Schematische Darstellung der Grenzflächen einer Doppemulsion vom Typ A, B und C^[38]

Der Grund hierfür ist der zweite Dispersionsschritt, in dem die Voremulsion in einer kontinuierlichen Phase verteilt wird. Die Voraussetzung für die Ausbildung einer Doppemulsion vom Typ-B ist ein geringer Dichteunterschied zwischen den Phasen oder eine hohe Viskosität der organischen Phase. Mikrofluidische Verfahren, die eine sehr kontrollierte Herstellung einzelner Emulsionstropfen erlauben, sind häufig auf die Generierung von Typ-A-Emulsionen ausgelegt^[39]. In vielen Fällen liegen die drei Typen parallel vor, wobei eine Art den überwiegenden Teil der Tropfen stellt.

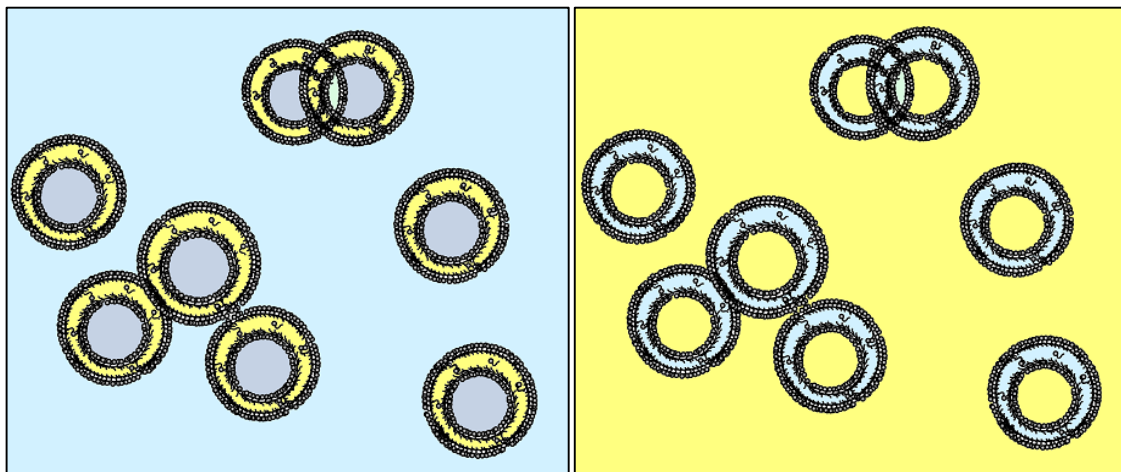


Abbildung 2-4 Doppemulsionen mit Wasser - (W/O/W)-Emulsion (links) und Öl - (O/W/O)-Emulsion (rechts) als kontinuierliche und innere Phase

Der schichtartige Aufbau aus Flüssigkeiten mit komplementären Eigenschaften ermöglicht die Verwendung von Doppemulsionen als Ansatz für die Mikroverkapselung (Abbildung 2-4). Eine Möglichkeit die mittlere Schicht zu nutzen, ist die Verwendung dieser als Stoffträger und formgebende Substanz. Zu diesem Zweck kann beispielsweise ein wasserunlösliches Membranlipid eingebracht werden. Durch die Extraktion der Zwischenphase entstehen auf diese Weise Vesikel mit einer definierten Füllung^[40]. Die

gleiche Methode kann in Kombination mit Polymeren zur Herstellung mechanisch stabiler Polymermikrokapseln genutzt werden^[41,42].

Generell wird durch die Abtrennung der inneren von der kontinuierlichen Phase über eine komplementäre Phase mit diffusionshemmenden Eigenschaften eine effektive Diffusionsbarriere geschaffen^[43,44]. Zusätzlich ist der Massenanteil dieser Diffusionsbarriere, der für die Verkapselung notwendig ist, gering^[39]. Durch diese Eigenschaft können Doppelemulsionen genutzt werden, um den Fettgehalt von Lebensmitteln abzusenken. Ein weiterer Ansatz beschäftigt sich mit der Verwendung von Doppelemulsionen bei der Darreichung von Wirkstoffen in der Pharmazie und der Kosmetik. Dieser Anwendungsbereich profitiert von der besser kontrollierbaren Freisetzung der Inhaltsstoffe sowie von der Möglichkeit polare und unpolare Stoffe zu transportieren^[45,37,46]. Die Etablierung dieser Systeme hängt vor allem von einem wesentlichen Faktor, der Haltbarkeit, ab.

2.1.5 Stabilität von Emulsionen

Der Dispersionsvorgang erhöht die Größe der Grenzfläche in einem Zweiphasensystem sprunghaft. Die Eigenschaften der Grenzfläche sind daher entscheidend für die Eigenschaften der sich ausbildenden Emulsion. Das thermodynamisch ungünstige Verhältnis von der Oberfläche zum Volumen in dispergierten Phasen begrenzt die physikalisch-chemische Stabilität. In nicht stabilisierten Emulsionen kommt es deshalb innerhalb weniger Sekunden zu einer Veränderung des kolloidalen Zustandes. Durch die Benetzung der Grenzfläche mit speziellen grenzflächenaktiven Substanzen, kann dieses Problem zu einem großen Teil umgangen werden. Die Verwendung dieser Emulgatoren kann in einigen Fällen zu einem, über mehrere Monate konstanten, metastabilen Zustand führen^[33]. In einer physikalisch stabilen Emulsion ist die Größenverteilung der Tröpfchen unabhängig von der Zeit und dem Ort innerhalb der Emulsion^[15].

Zwei wesentliche Mechanismen sind für die Alterung von Emulsionen, die mit einer Entmischung einhergeht, entscheidend. Sowohl die Ostwald-Reifung, als auch die Koaleszenz führen zu einer Vergrößerung des mittleren Tropfenradius' (Abbildung 2-5).

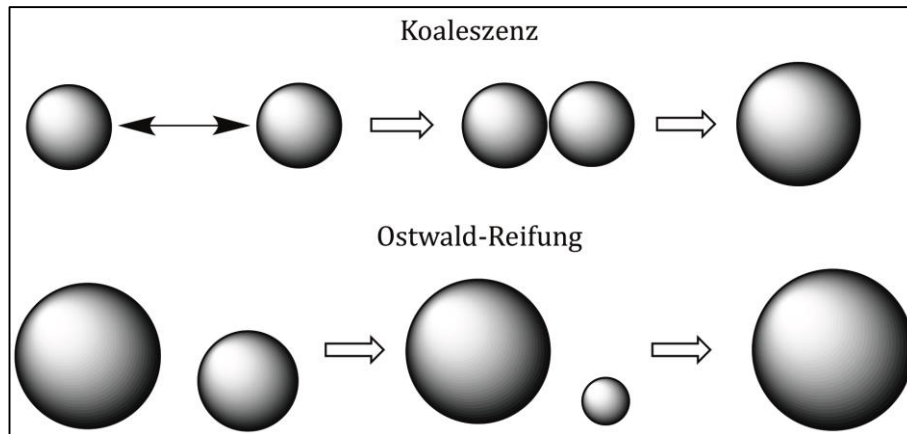


Abbildung 2-5 Schematische Darstellung eines Koaleszenzprozesses und der Ostwald-Reifung zweier Emulsionstropfen

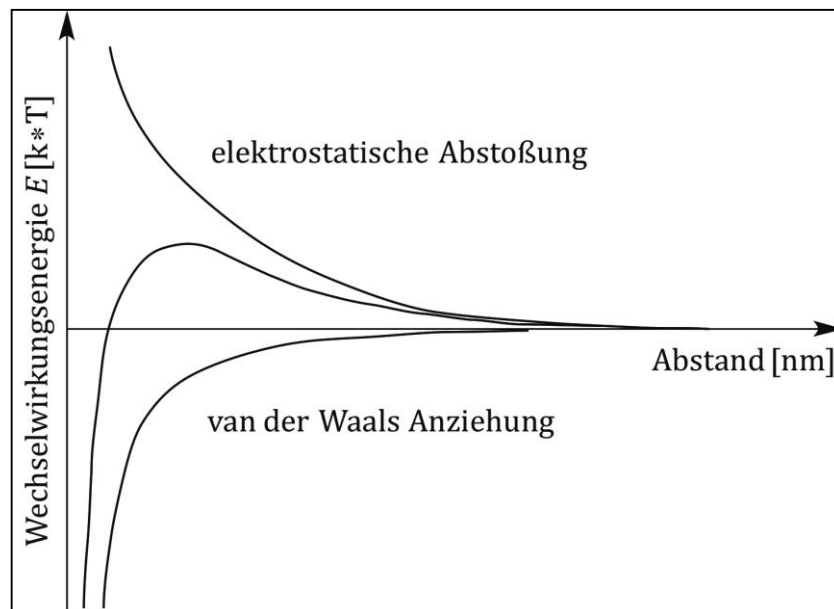


Abbildung 2-6 Schematische Darstellung der Wechselwirkungsenergie als Summe der elektrostatischen und der van der Waals-Kräfte nach der DLVO-Theorie^[47]

Der erste Prozess, die Koaleszenz, ist eine Zusammenlagerung bzw. ein Zusammenschluss einzelner Tröpfchen und resultiert in einer Vergrößerung des mittleren Tröpfchenradius^[48,49]. Dieser Effekt wird unter anderem durch hohe Temperaturen sowie eine niedrige Viskosität hervorgerufen. Daher erhöht sich die Geschwindigkeit der Teilchen mit der Folge einer verstärkten Annäherung und Tropfenkoaleszenz. Zusätzlich wirken Faktoren, wie die Aufrahmggeschwindigkeit und der Dispersephasenanteil auf die Koaleszenzrate aus. Verhindern oder verzögern lässt sich die Zusammenlagerung durch ein Anheben der abstoßenden Kräfte und durch die Verringerung der Annäherungsgeschwindigkeit (Abbildung 2-6).

Der zweite Prozess wird Ostwald-Reifung genannt und kann mit der Laplace-Young-Gleichung (9) erklärt werden, da diese die Druckdifferenz Δp zwischen der dispersen und der kontinuierlichen Phase mit der Grenzflächenspannung γ verknüpft^[15,50].

$$\Delta p = \gamma \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (9)$$

Demnach wächst der Innendruck bei sinkendem Tropfenradius r stark an, so dass es zur Auflösung besonders kleiner Tropfen kommt. Die frei werdenden Moleküle können durch Diffusion einen energetisch günstigeren Zustand im Inneren von größeren Emulsionstropfen erreichen (Abbildung 2-6). Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs hängt neben dem Tropfenradius vor allem von der Löslichkeit der Phasen ineinander ab. Eine größere Löslichkeit erhöht die Anzahl an diffundierenden Molekülen und somit die Geschwindigkeit des Wachstums^[51].

Basierend auf den oben genannten Prozessen treten weitere Mechanismen auf, die eine Destabilisierung der Emulsionen zur Folge haben können. Kommt es zur Aggregation von Emulsionstropfen, ohne dass die Tröpfchen koaleszieren, steigt dennoch die Entmischungstendenz einer Emulsion. Zum einen erhöht sich die Sedimentations- oder Aufrahmggeschwindigkeit durch die weniger wirksame thermische Bewegung, zum anderen begünstigt der minimierte Abstand wiederum Koaleszenzprozesse. Die vollständige Entmischung einer Emulsion wird auch Brechen genannt.

Die Höhe der Energiebarriere (Abbildung 2-6) und damit die Effektivität der Stabilisierung wird von den Wechselwirkungsenergien (Kapitel 2.1.9) zwischen den Tropfen bestimmt. In der Regel ist eine Kombination aus sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungen vorhanden. Die Ladungseffekte werden von den polaren bzw. geladenen Gruppen der stabilisierenden Moleküle und deren Ionenhülle hervorgerufen. Dies kann mit Hilfe der Coulomb-Kraft beschrieben werden. Außerdem können sterische Wechselwirkungen in Emulsionen einen stabilisierenden Effekt haben. Die exponierten Teile der Emulgatoren verhindern Koaleszenz- und Aggregationsprozesse durch sterische Abstoßung^[52]. Eine lange hydrophobe Kette, wie sie zum Beispiel auch Span80 aufweist, wirkt sich positiv auf die sterische Hinderung und somit die Stabilität aus^[53].

2.1.6 Stabilität von Doppelemulsionen

Die Destabilisierung von Doppelemulsionen kann generell durch die in Kapitel 2.1.5 bereits erwähnten physikalischen Phänomene beschrieben werden. Koaleszenz, Aggregation und Ostwald-Reifung kann zwischen den multiplen Emulsionstropfen, aber auch in deren innerer Phase auftreten (Abbildung 2-7).

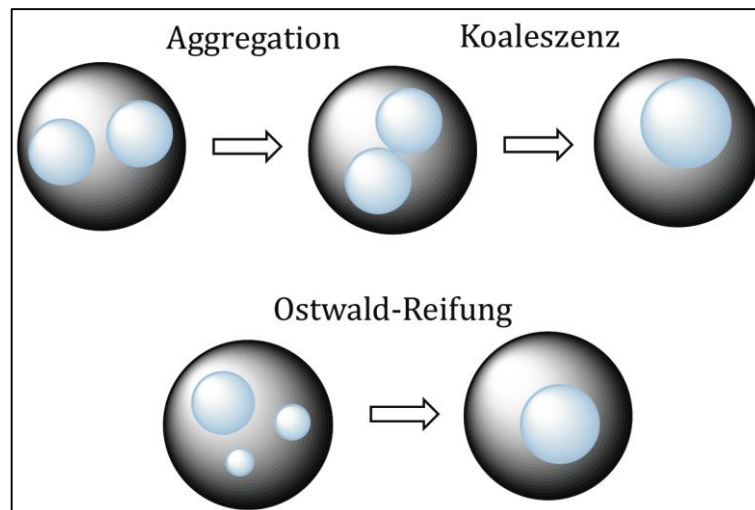


Abbildung 2-7 Destabilisierungsprozesse, die in Doppelemulsionen auftreten können^[38]

In diesen komplexeren Systemen müssen jedoch weitere Punkte beachtet werden. Es reicht in vielen Fällen nicht aus, einen einzelnen Stabilisator für die Grenzfläche zu verwenden, vielmehr ist es notwendig, sowohl die innere Wasser-in-Öl-Emulsion mit einem lipophilen als auch die äußere Öl-in-Wasser-Emulsion mit einem hydrophilen Emulgator zu stabilisieren. Die Wechselwirkung der Emulgatoren beeinflusst die Eigenschaften der Grenzfläche, so dass in einem vergleichsweise engen Konzentrationsbereich ein Stabilitätsmaximum erreicht wird^[48,54]. Die Koaleszenzgeschwindigkeit wird außerdem von einer Annäherung der inneren Tropfen an die Grenzfläche der äußeren, größeren Tropfen beschleunigt. Ursächlich sind neben der Dichtedifferenz die unterschiedlichen Krümmungsradien der Grenzflächen. Um die Koaleszenzgeschwindigkeit zu verringern, werden wiederum Stabilisatoren eingesetzt. Diese erhöhen die Viskosität der kontinuierlichen Phase^[55] und senken damit die Aufrahmgeschwindigkeit. Zusätzlich wird das Abfließen des Flüssigkeitsfilms zwischen den Grenzflächen verlangsamt. Auch die Ostwald-Reifung findet in multiplen Emulsionen statt, ist jedoch im Wesentlichen auf sehr kleine Tropfen in Typ-C Doppelemulsionen beschränkt. Nur in diesem Fall ist der Druckunterschied signifikant.

Ein weiterer diffusionsabhängiger Faktor ist der osmotische Druck zwischen der inneren und der äußeren Phase. In einer (W/O/W)-Emulsion diffundieren Wassermoleküle zwischen den Tropfen und der äußeren Phase. Der osmotische Druck kann demnach zum Anschwellen der

inneren Wassertropfen führen und die Öltropfen expandieren. Wird eine kritische Ölmenge unterschritten, nähern sich die Grenzflächen so weit an, dass es zur Koaleszenz zwischen innerer und äußerer Phase kommt. Eine Möglichkeit dieses Verhalten zu verhindern ist der Ausgleich des Laplace-Drucks mit dem osmotischen Druck der äußeren Phase^[38].

2.1.7 Vesikel

In der Natur vorkommende Vesikel, die auch Liposomen genannt werden, sind kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die sich durch eine Doppelschicht aus amphiphilen Molekülen von der Umgebung abgrenzen (Abbildung 2-8). Diese Doppelschicht bildet eine semipermeable Membran, die für kleine Moleküle, wie beispielsweise Wasser, nicht aber für komplexere Moleküle, durchlässig ist. Aufgebaut sind die nur wenige Nanometer dicken Membranen aus zahlreichen Komponenten, unter anderem Proteine, Aminosäuren, Zucker und Lipide^[56]. Der komplizierte Aufbau begründet sich in der wichtigen Rolle der Membranen für den aktiven Stofftransport. Typischerweise wirken diese Moleküle sowohl auf (W/O)-, als auch (O/W)-Emulsionen stabilisierend und besitzen eine niedrige cmc. Membranen enthalten neben ionischen auch nichtionische Bestandteile und die Zusammensetzung variiert sogar innerhalb eines Organismus^[57]. Die wesentliche Eigenschaft der Vesikel, die diese auch für industrielle Produkte interessant macht, ist daher die Ausbildung einer Diffusionsbarriere für bestimmte Stoffe, die mit einem Minimum an Material zur Membranbildung auskommt.

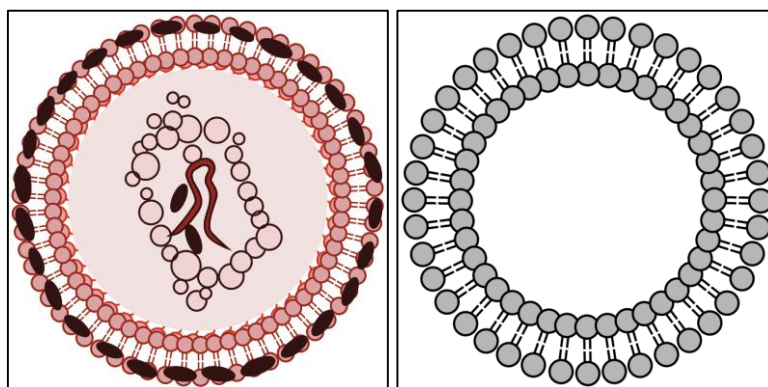


Abbildung 2-8 Schematische Darstellung einer prokaryotischen Zelle, die von einer Membran umgeben ist

In zahlreichen Arbeiten konnten Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen Vesikel in verschiedenen Größen, Strukturen und aus unterschiedlichen Molekülen herzustellen^[58,59,60]. Beispiele dafür sind Lipide, Tenside und Polymere deren Eigenschaften meist dem biologischen Vorbild ähneln. In der Literatur wird zwischen unilamellaren Vesikeln, mit einer einzelnen Doppelschicht, und multilamellaren Vesikeln, die mehrere Doppelschichten aufweisen, unterschieden.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden aus natürlichen Systemen aufgereinigte oder künstlich hergestellte Lipide verwendet^[61,62]. Phosphatidylcholine, wie beispielsweise DPPC, sind die prominentesten Vertreter. Sie besitzen einen Packungsparameter, der die Ausbildung von lamellaren Phasen begünstigt. Die verfügbaren Varianten decken ein breites Löslichkeitsspektrum ab. Allerdings sind diese synthetisierten Lipide vergleichsweise teuer und aufgereinigte Lipide besitzen weniger definierte Eigenschaften. Eine kostengünstige und flexibel einsetzbare Alternative stellen großtechnisch hergestellte Tenside dar. Vesikel aus nicht ionischen Tensiden, sogenannte Niosomen, können eine hohe Stabilität aufweisen und gleichzeitig günstig zu produzieren sein^[63]. Brij72 ist eines der Tenside, die auch ohne Zusatz von Cholesterol stabile Vesikel ausbilden können^[64]. Einige bereits als Stabilisatoren in Lebensmitteln eingesetzte und als unbedenklich deklarierte Emulgatoren, wie die Sorbitanester, die unter dem kommerziellen Namen „Span“ bekannt sind, eignen sich auch für deren Aufbau^[63,65].

Bislang beschränken sich die Ansätze, gefüllte Vesikel in großen Mengen herzustellen, mit wenigen Ausnahmen auf die Mikrofluidik^[66,67]. Die Vorteile der Mikrofluidik sind die homogene Größenverteilung und die Möglichkeit durch Variation der Strömungsgeschwindigkeiten die inneren und äußeren Volumina anzupassen. Detailliert wird auf dieses Thema in dem Kapitel 4.5.3 eingegangen.

2.1.8 Stabilität von Vesikeln

Die nur wenige Nanometer dicke Hülle eines Vesikels besitzt eine geringe mechanische Stabilität. Zusammengehalten werden die Moleküle der Doppelschicht durch den hydrophoben Effekt und nicht durch kovalente Bindungen. Lagern sich zum z.B. Lipidmoleküle zusammen wird zuvor gebundenes Hydratwasser freigesetzt. Dieses Wasser erhöht die Entropie im System und kann zudem polare Wechselwirkungen zu weiteren Wassermolekülen eingehen. Demnach ist eine große Oberfläche thermodynamisch ungünstig und die Aggregate werden stabilisiert.

Die mechanischen Eigenschaften von Vesikeln zu quantifizieren ist durch die komplexen Abhängigkeiten von Zusammensetzung und äußeren Bedingungen schwierig. Viele wichtige Arbeiten zu der mechanischen Stabilität sind über Mikromanipulation einzelner Vesikel mit einer Glaskapillare von Needham *et al.* durchgeführt worden^[68,69]. Die thermische Bewegung in einer Lösung führt bereits zu dynamischen Deformationen der Hülle und einer hohen lateralen Diffusionsgeschwindigkeit der Membranmoleküle. Die elastischen Fluktuationen um eine Gleichgewichtslage sind für Phospholipide gut untersucht und werden auch

Undulationen genannt. Die benötigten Energiemengen liegen im Bereich von wenigen mN/m^[70]. Unter isotonischen Bedingungen weicht die äußere Form der Vesikel deutlich von der Kugelform ab, was die Undulationen noch verstärkt. Im Gegensatz dazu ist die für eine Expansion der Vesikeloberfläche benötigte Energie ungleich höher^[69]. Steigt das innere Volumen zum Beispiel durch Osmose an, verringert sich die Stabilität der Membran und Material aus dem Inneren kann freigesetzt werden. Die Freisetzung erfolgt entweder durch eine zeitweise oder dauerhafte Öffnung der Vesikelmembran und ist abhängig vom Radius der Vesikel. In Übereinstimmung mit dem Gesetz von Young-Laplace (9) können kleinere Vesikel einem höheren osmotischen Druck standhalten^[71]. Abhängig von der Länge der hydrophoben Ketten und der Anzahl der Doppelbindungen unterschieden sich die mechanischen Eigenschaften der Membranen^[70]. Die repulsiven Coulomb'schen Wechselwirkungen geladener Amphiphile tragen zu der Stabilität dieser Strukturen bei. Durch einen komplexen Zusammenhang mit den sterischen Wechselwirkungen, die ebenfalls einen Anteil an der Stabilität haben, ist es nahezu unmöglich die genauen Eigenschaften vorherzusagen. Die Membranstabilität nichtionischer Moleküle ist durch die fehlende Ladung wesentlich schwächer^[72,63].

Neben den Faktoren mechanische Stabilität und osmotischer Druck können bestimmte Chemikalien zur Auflösung von Vesikeln führen. Ein häufig verwendetes Molekül ist unter dem Trivialnamen Triton-X100 bekannt. Als Detergens führt es in Doppelschichten zu einer Umlagerung, es können zum Beispiel Mizellen entstehen^[73]. Die hierfür nötige Eigenschaft Membranen aufzulösen kann aber auch verwendet werden, um den Inhalt von Vesikeln freizusetzen^[74].

2.1.9 Wechselwirkungskräfte

Die Wechselwirkungskräfte zwischen Teilchen, zu denen auch kleine Flüssigkeitstropfen zählen, werden von den Stoffeigenschaften und der Umgebung beeinflusst. Die Ladung q der Teilchen bewirkt eine Kraft F , die über das Coulomb'sche Gesetz beschrieben werden kann. Das Lösungsmittel hat wesentlichen Einfluss auf die Reichweite der Ladung und geht über die elektrische Feldkonstante ε in die theoretische Beschreibung ein (10). Die Reichweite der Kraft nimmt mit dem Quadrat des Abstandes r_a ab^[75].

$$F = \frac{1}{4\pi\varepsilon} \frac{q_1 \cdot q_2}{r_a^2} \quad (10)$$

In einem wässrigen Medium bewirkt die Ladung die Ausbildung einer elektrochemischen Doppelschicht. Diese Schicht ist nach außen neutral und umfasst einen inneren, fest

gebundenen Teil aus Ionen und Hydratwasser sowie einen äußeren diffuseren Teil. Die innere Schicht wird als Scherschicht oder Sternschicht bezeichnet und ist ein wichtiger Faktor für die Beweglichkeit der Teilchen (Abbildung 2-9). Die umgebende, diffuse Gegenionenschicht kann durch Scherkräfte abgetrennt werden und wird auch als Gouy-Chapman-Schicht bezeichnet. Die Abtrennung dieses Teils durch eine Scherung der Ladungsträger ist nie vollständig. Das elektrokinetische Potential der freigesetzten Schicht wird daher auch Zetapotential (Kapitel 3.3.1) genannt und stimmt in erster Näherung mit dem Potential der Stern-Schicht überein^[15].

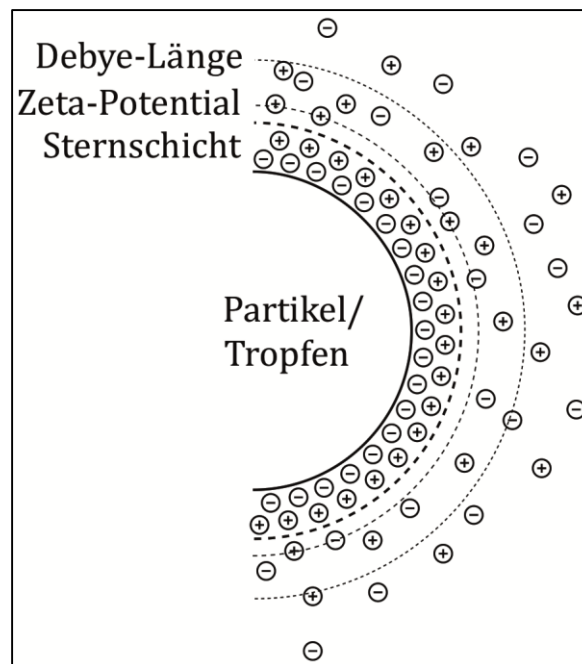


Abbildung 2-9 Schematische Darstellung eines geladenen Teilchens mit einer fest gebundenen und einer diffusen Ionenschicht

Neben der Ladung spielen auch van-der-Waals-Wechselwirkungen eine wichtige Rolle. Im Bereich geringer Abstände von wenigen Nanometern sind die anziehenden Kräfte stark und dominieren über die Abstoßungskräfte. Wenn der Abstand r_a zweier kugelförmiger Teilchen wesentlich kleiner als der Radius r ist, können die van-der-Waals-Kräfte F_{vdW} über folgenden vereinfachten Ausdruck (11) dargestellt werden.

$$F_{vdW}(D) = -\frac{H}{6r_a} \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} \quad (11)$$

Die Hamaker-Konstante H ist eine Konstante, die sowohl die Stoffeigenschaften, als auch die Eigenschaften des Lösungsmittels einbezieht und daher systemspezifisch ist. Sie kann näherungsweise aus den Hamaker-Konstanten vereinfachter Systeme bestimmt werden.

Eine anschauliche Betrachtungsweise der Gesamtwechselwirkungen liefert die DLVO-Theorie, die Derjaguin und Landau sowie Verwey und Overbeek unabhängig voneinander entwickelt haben^[47]. Mit ihrer Hilfe lässt sich die Wechselwirkung übersichtlich für verschiedene Szenarien darstellen.

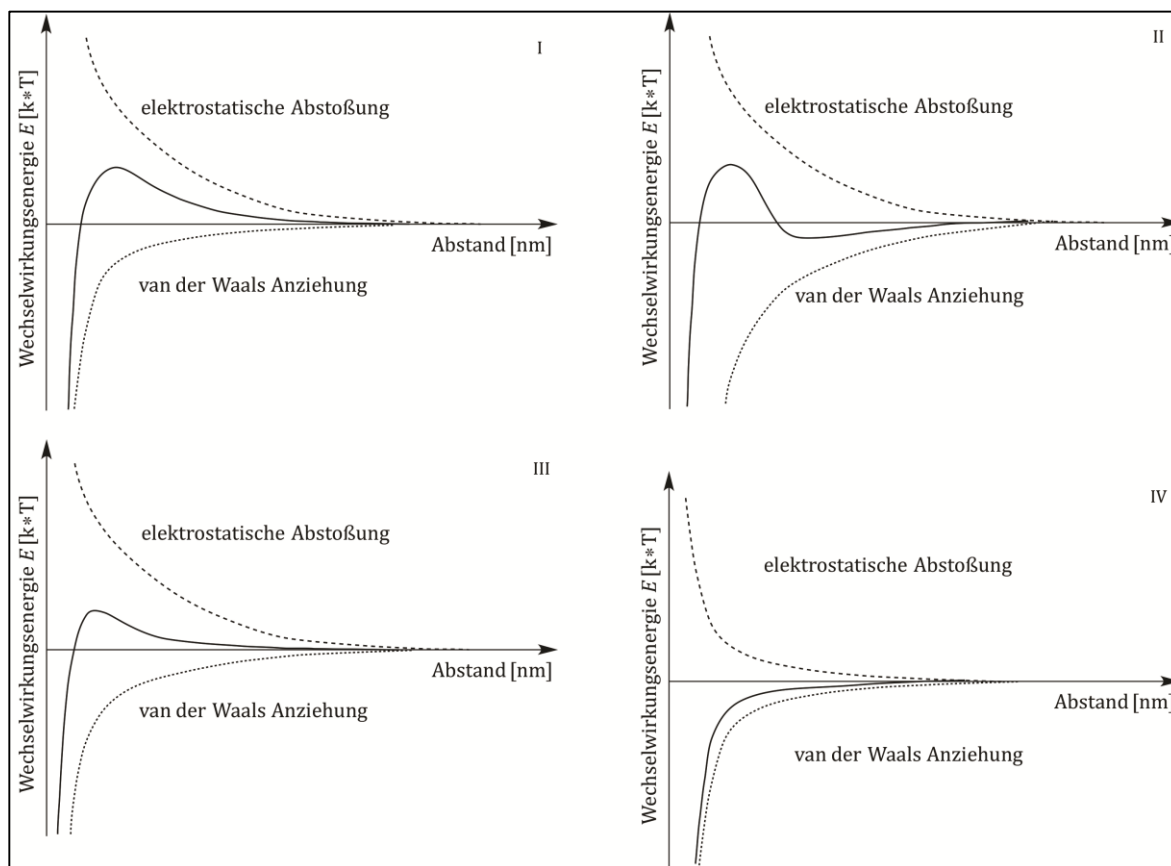


Abbildung 2-10 Vier verschiedene Verläufe der anziehenden und abstoßenden Wechselwirkungskräfte, sowie der Gesamtwechselwirkungskraft^[76]

Die Abbildung 2-10 zeigt den Verlauf der Wechselwirkungsenergie E gegen den Abstand r_a . Nicht einbezogen ist hier die Born'sche Abstoßung, die dem Widerstand der sich durchdringenden Elektronenhüllen entspricht und bei sehr kleinen Abständen über die anderen Kräfte dominiert. Für die Ausbildung einer stabilen Dispersion sind diese Kräfte nicht entscheidend. Sie spielen erst für bereits aggregierte Partikel eine Rolle und werden daher in den Darstellungen vernachlässigt. Im ersten Fall I sind die abstoßenden Kräfte über einen breiten Bereich wesentlich höher als die anziehenden. Dies lässt sich durch ein hohes Oberflächenpotential erklären, welches zu einer diffusen, geladenen Schicht führt. Sterische Effekte tragen ebenfalls zu den abstoßenden Kräften bei. Die Aggregation wird durch den ausreichend großen Abstand der Teilchen verhindert, in dem die van-der-Waals-Anziehung über einen großen Bereich deutlich geringer als die repulsiven Kräfte ist. Verlauf II spiegelt

ein teilweise koaguliertes System wieder. Ein sekundäres Minimum verhindert die irreversible Aggregation, indem ein Mindestabstand erhalten bleibt. Die Teilchen lagern sich reversibel zusammen und die Viskosität wird erhöht. In Graph Nummer III entsteht ein niedrigeres Maximum, welches nur wenige $k_B T$ hoch ist. Aus diesem Grund kommt es in der Dispersion durch die thermische Bewegung zu einer signifikanten Anzahl an Zusammenlagerungen und die Lösung wird instabil. In Fall IV überwiegt die Anziehung über den gesamten Abstandsbereich, so dass sich die Teilchen bis zum Aufeinandertreffen der Elektronenhülle zusammenlagern^[77].

2.1.10 Nanopartikel

Nanopartikel besitzen eine Größe von nur 1-1000 nm und sind daher nicht mit bloßem Auge sichtbar. Selbst die Betrachtung unter dem Lichtmikroskop gelingt unter üblichen Bedingungen nicht. Die versteckte Dimension der Kolloide wurde bereits vor mehreren Jahrhunderten für die Färbung von Kirchenfenstern verwendet. Die Besonderheit der fein verteilten festen Teilchen ist ein besonders großes Oberfläche/Volumen-Verhältnis. Sind sie in einem flüssigen Medium dispergiert, steht die große Oberfläche in Kontakt mit dem Dispersionsmedium und es kommt zu Stößen zwischen den Phasen als Folge der thermischen Bewegung. Diese hohe Stoßzahl trägt zu einer homogenen Verteilung der Partikel in der Lösung bei und hilft den Dichteunterschied zu überwinden. Der kolloidale Zustand, der zwischen homogenen und heterogenen Systemen angesiedelt ist, kann, neben dem Oberflächen/Volumen-Verhältnis, durch die in Kapitel 2.1.9 genannten Abstoßungskräfte aufrecht gehalten werden. In vielen Fällen ist eine Kombination aus sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungskräften für die dauerhafte Stabilisierung einer Nanopartikellösung notwendig^[78].

Die Herstellung von Nanosilber erfolgt in den meisten Fällen durch die Reduktion von Silberionen aus Silbernitrat. Als Reduktionsmittel und Stabilisator wird Natriumborhydrid oder Natriumcitrat eingesetzt, die ein negatives Zetapotential erzeugen.

Stabile Dispersionen können durch ihre speziellen Eigenschaften für zahlreiche technische Anwendungen genutzt werden. Die hohe Oberflächenenergie macht die Partikel beispielsweise interessant für katalytische Anwendungen. Eine sehr geringe Menge Katalysator kann durch die große Oberfläche eine effiziente Reaktionsführung gewährleisten. Auf diese Weise können sehr teure Edelmetalle kostengünstig als Katalysator genutzt werden^[79,80]. Silbernanopartikel haben im Gegensatz dazu eine langanhaltende, antibakterielle Wirkung und werden bereits in zahlreichen kommerziellen Produkten

eingesetzt. Der exakte Wirkmechanismus wird immer wieder kontrovers diskutiert, fest steht allerdings, dass freigesetzte Silberionen für die Zelltoxizität verantwortlich sind^[81,82] (Abbildung 2-11).

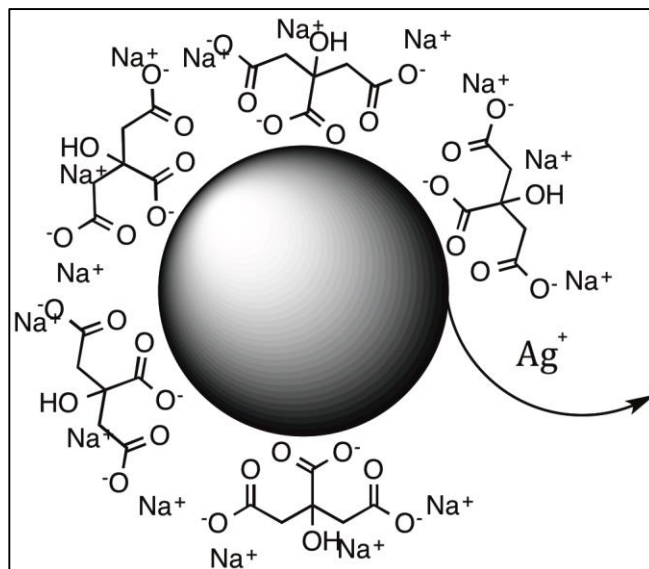


Abbildung 2-11 Freisetzung von Silberionen von den Silbernanopartikeln durch den Einfluss von Sauerstoff

Zur Herstellung funktionalisierter Nanoteilchen können während der Synthese amphiphile Substanzen hinzugefügt werden, die sich zusätzlich zu den Stabilisatoren auf der Oberfläche anlagern und die Eigenschaften beeinflussen^[83]. Die aliphatischen Ketten dieser Moleküle verändern die Lösungseigenschaften der Partikel. Neben Ölsäure können auch weitere Substanzen die Hydrophobizität erhöhen. So ist es beispielsweise möglich das positiv geladene Cetyltrimoniumbromid (CTAB) oder negativ geladenes Natriumdodecylsulfat (SDS) zu verwenden^[84]. Durch die Zugabe von Natriumchlorid können die funktionalisierten Partikel dann von einem wässrigen Medium in ein organisches Lösungsmittel überführt werden. Der Prozess wird auch Aussalzen genannt und erhöht das Anwendungspotential dieser Systeme vor allem für medizinische Anwendungen. Außerdem können derartige metallische Partikel als Kontrastmittel in bildgebenden Verfahren genutzt werden^[85].

2.1.11 Rheologische Eigenschaften

Die rheologischen Eigenschaften der Phasengrenze sind für Systeme mit großen Grenzflächen ein wichtiges Merkmal. Vor allem die Dynamik in flexiblen Materialien wie Emulsionen und Vesikellösungen kann durch den Einsatz rheologischer Messverfahren besser verstanden werden^[30,86]. Die Selbstordnung von amphiphilen Molekülen führt zur Ausbildung einer dünnen viskoelastischen Schicht mit komplexen Eigenschaften^[87].

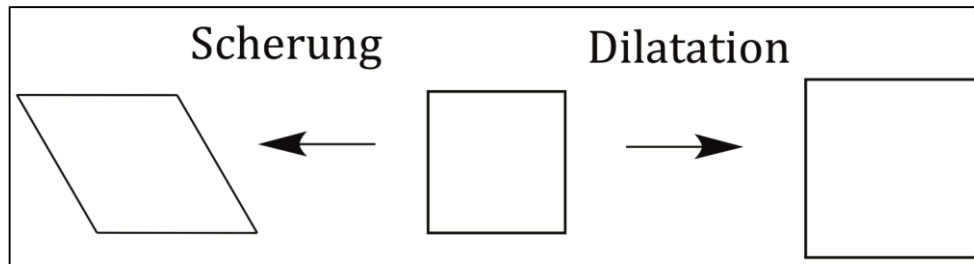


Abbildung 2-12 Deformation eines Probenkörpers einer scherrheologischen Messung im Vergleich mit der Deformation einer dehnrheologischen Messung

Die Rheologie ermöglicht die Verbindung von Fließeigenschaften mit der Struktur der Grenzfläche. Grundsätzlich wird zwischen zwei Arten von rheologischen Experimenten unterschieden. Während bei scherrheologischen Messverfahren die Größe der Grenzfläche konstant bleibt, ist das Andere mit einer Änderung der Oberfläche verbunden (Abbildung 2-12). Scherrheologische Untersuchungen an Monolagen amphiphiler Moleküle haben gezeigt, dass die Scherviskosität sich kaum von der reinem Wassers unterscheidet. Die Moleküle in der Monoschicht lassen sich sehr leicht gegeneinander Verschieben und zeigen nahezu Newton'sches Verhalten^[88]. Die Messmethoden erlauben es zudem nicht den Film unabhängig von dem Einfluss der Phasen zu messen. Das Verhältnis vom Widerstand der Grenzfläche W_G zum Widerstand der Phasen W_P stellt die Boussinesq-Zahl N_{Bq} dar (12) und sollte deutlich größer als eins sein^[89].

$$N_{Bq} = \frac{W_G}{W_P} \quad (12)$$

Eine Möglichkeit dies zu erreichen ist der Aufbau von dreidimensionalen Strukturen unter Scherung. Dies führt zu einem messbaren viskoelastischen Verhalten^[90]. Bereits 1988 konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem rheologischen Verhalten verschiedener Proteine an der Wasser/Öl-Grenzfläche und der Stabilität von Emulsionstropfen besteht^[55]. Die Adsorption einer Proteinschicht an die Grenzfläche verringert die Koaleszenz von Öltropfen mit steigender Dicke wirksam. Eine Erhöhung der Elastizität gilt als wesentlicher Grund für den stabilisierenden Effekt.

Werden nichtionische Tenside in hohen Konzentrationen eingesetzt, lassen sich ebenfalls eine erhöhte Elastizität und eine verringerte Koaleszenzrate beobachten. Auch die Zugabe von mittleren Salzkonzentrationen hat einen positiven Effekt auf die Stabilität. Eine hohe Salzkonzentration von einem mol/l hat dagegen eine geringere Elastizität und einer verringerte Stabilität zur Folge^[91].

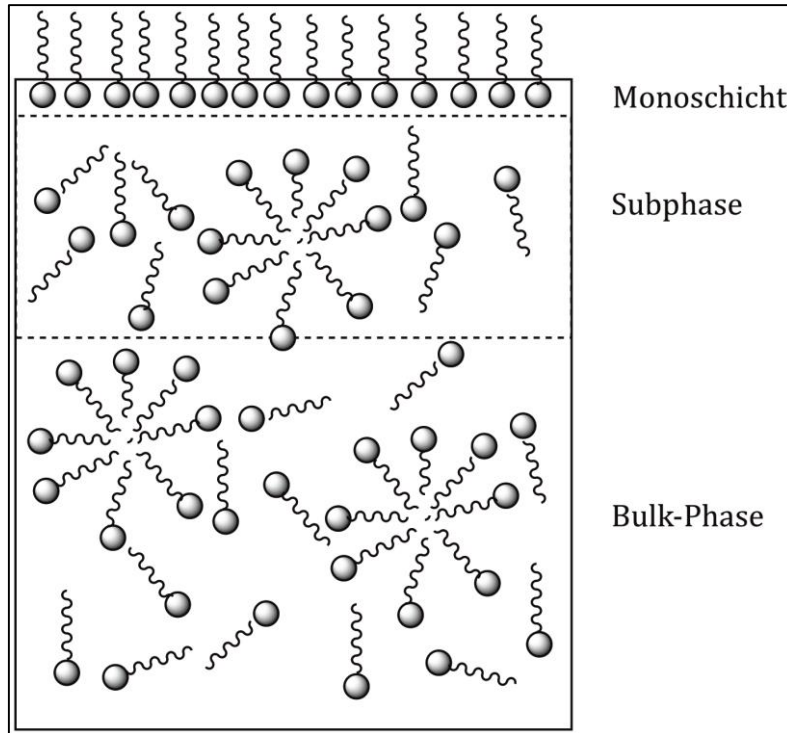


Abbildung 2-13 Tensidmoleküle an und unterhalb der Grenzfläche im Gleichgewichtszustand
 Die Eigenschaften von Tensidsystemen unter Dilatation werden im Wesentlichen von der Konzentration der Moleküle in direkter Umgebung der Grenzfläche und deren Beweglichkeit bestimmt (Abbildung 2-13). Während der rheologischen Messung werden die Moleküle an der Phasengrenze durch die harmonische Flächenänderung aus dem Gleichgewichtszustand gebracht. Die relative Flächenänderung $\Delta A/A$ führt zu einer Änderung der Oberflächenkonzentration $\Delta\Gamma$, was messtechnisch über die Änderung der Grenzflächenspannung $\Delta\gamma$ erfasst werden kann. Beide Parameter definieren das Oberflächendilatationsmodul E_d (13).

$$E_d = -\Delta\gamma \frac{A}{\Delta A} \quad (13)$$

Analog zu rheologischen Untersuchungen der Volumenphase kommt es zu einer Phasenverschiebung φ_p und das Dilatationsmodul E_d stellt eine komplexe Funktion dar (14).

$$E_d(\omega, c) = E_d(\omega, c) e^{i\varphi(\omega, c)} \quad (14)$$

Neben der Konzentration c ist aus diesem Grund der Zeitfaktor, der hier in Form der Kreisfrequenz ω eingeht, für die Untersuchung der Phänomene an der Phasengrenze entscheidend. Eine Elastizität kann beobachtet werden, wenn die Frequenz der

Oberflächenänderung schneller ist als die molekularen Austauschprozesse. Ist die Oszillation langsamer als der Austausch, entsteht kein Widerstand gegen die Dilatation. Nach dem Modell von Lucassen, van den Tempel und Hansen steigt mit der Frequenz die Elastizität an, bildet aber für sehr hohe Frequenzen einen Plateauwert aus, der von den Eigenschaften der Tenside abhängig ist. In diesem Frequenzbereich zeigen die Tenside das Verhalten einer unlöslichen Monoschicht^[92].

Die Gibbs- und Marangoni-Effekte beschreiben die Reaktion der Tensidmoleküle auf die Ausdehnung der Grenzfläche. Die lokale Konzentration nimmt durch die Ausdehnung ab, wodurch die Grenzflächenspannung in dieser Region ansteigt. Es entsteht eine der Ausdehnung entgegen wirkende Kraft. Der Marangoni-Effekt induziert die Diffusion der amphiphilen Moleküle aus Regionen mit einer höheren Konzentration und wirkt so dem Gradienten entgegen^[93].

Im Gegensatz zu scherrheologischen Untersuchungen können dehn rheologische Versuche das Verhalten von Grenzflächen während dynamischer Prozesse beschreiben. Die oszillatorische Änderung der Oberfläche führt im geringen Konzentrationsbereich zu hohen Dehnmoduln. Hohe Amphiphilkonzentrationen, deutlich oberhalb der *cmc*, lassen die elastischen Eigenschaften stark absinken, stabilisieren Emulsionen dennoch wirkungsvoll. Auch dieses Verhalten ist auf die Gibbs- und Marangoni-Effekte zurückzuführen. Die schnelle Adsorption der Tensidmoleküle an die vergrößerte Grenzfläche, zum Beispiel während des Emulgationsprozesses, stabilisiert die Tropfen^[87].

3 Experimentelle Methoden

In diesem Abschnitt sollen die experimentellen Verfahren im Detail erläutert werden. Sofern die Methoden im Verlauf der Arbeit abgewandelt wurden, finden sich diese Details im Ergebnissteil.

3.1 Fluoreszenzspektroskopie

Die Quantifizierung der Fluoreszenzemission wurde mit Hilfe des Fluoreszenzspektrometers LS55 von Perkin-Elmer durchgeführt (Abbildung 3-1).

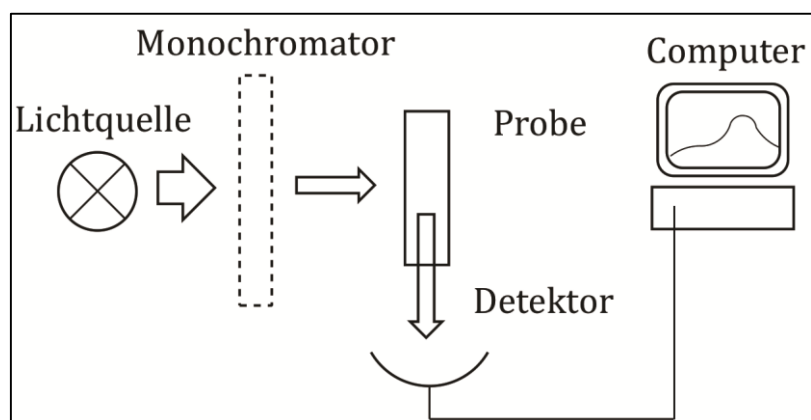


Abbildung 3-1 Schematische Darstellung eines Fluoreszenzspektrometers mit einem Detektionswinkel von 90°

Die Detektion des Farbstoffs (Abbildung 3-2) mit der charakteristischen Fluorescein-Strukturdomäne erfolgt im Bereich des sichtbaren Lichts ($\lambda = 517 \text{ nm}$).

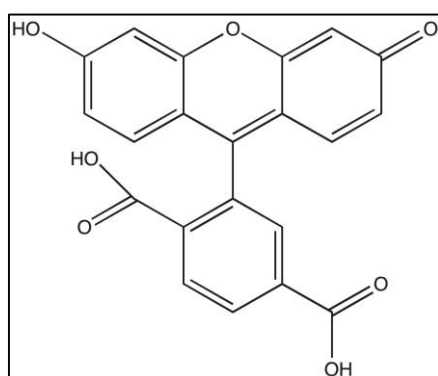


Abbildung 3-2 Strukturformel des Fluorophors Carboxyfluorescein

Carboxyfluorescein ist bekannt dafür in hohen Konzentrationen eine ausgeprägte Fluoreszenzlöschung (*Quenching*-Effekt) zu zeigen^[94]. Dieser Effekt kann genutzt werden, um bei bekannter Konzentration die Menge des verkapselten Volumens zu bestimmen^[95]. Im Normalfall wird das eingestrahlte Licht mit einer Wellenlänge λ von 492 nm von dem Fluorophor absorbiert und Valenzelektronen in angeregte Zustände überführt. Nach der

Anregung kommt es zunächst zu einer strahlungslosen Desaktivierung der angeregten Schwingungszustände und anschließend zu einem strahlenden Übergang aus dem Schwingungsgrundzustand. Das abgestrahlte Photon hat eine etwas höhere Wellenlänge als das eingestrahelte Licht und kann vom Detektor erfasst werden^[47]. Das Emissionsmaximum von Carboxyfluorescein liegt bei 517 nm. Durch die hohe Fluorophorkonzentration c_v kommt es zu dem Fluoreszenzlöschungseffekt in der wässrigen Phase und somit vermehrt zu einer strahlungslosen Desaktivierung. Die verringerte Quantenausbeute wird durch zwei wesentliche Mechanismen hervorgerufen. Zum einen führt die Absorption zu einer Dimerisierung der Moleküle und zum anderen emittiert das Dimer keine Fluoreszenzstrahlung. Der aktivierte Zustand kann von einem Monomer auf das Dimer übertragen werden und wird dann in Rotations-, Schwingungs- und Translationsenergie umgewandelt. In Folge dieser Effekte kommt es zu einer Verschiebung des Emissionsspektrums^[94].

3.1.1 Zentrifugationsmethode

Die Herstellung einer Emulsion erfolgte durch die Zugabe von 10 μ l einer 50 mmol/l Carboxyfluoresceinlösung in PBS-Puffer in ein organisches Lösungsmittel. Der Dispersionsvorgang wurde mit Hilfe eines Ultraschallbads durchgeführt. Eine wässrige Pufferlösung wurde im Anschluss mit der Dispersion überschichtet und in die Zentrifuge überführt (siehe Abbildung 3-3). Die Zentrifugation erfolgte für 20 min bei 3000 G. Im Anschluss wurde die wässrige Vesikellösung abgetrennt und die Fluoreszenzintensität (Kapitel 4.5.1) gemessen.

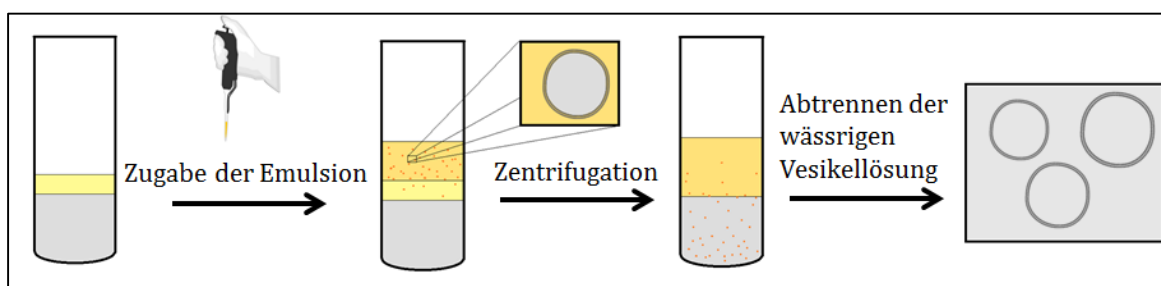


Abbildung 3-3 Darstellung des Herstellungsprozesses der Vesikellösungen mittels Zentrifugation

Der Phasentransfer der Emulsionstropfen über das Zentrifugalfeld wird durch den Dichtegradienten ermöglicht (Tabelle 2-1). Der Dichtegradient kann durch die Zugabe von Saccharose angepasst werden. Die entstandenen Vesikel enthalten weiterhin die hochkonzentrierte Carboxyfluoresceinlösung.

Tabelle 3-1 Dichten und Dichtegradienten der verwendeten Lösungen

Lösung	Dichte $\rho / \text{g/cm}^3$	Dichtegradient zur Pufferlsg. $\Delta\rho / \text{g/cm}^3$
PBS-Puffer	1,003	-
Isooktan	0,690	0,313
Dodecan	0,750	0,263
ddH2O	0,998	0,005
200 mmol/l Saccharose in PBS	1,029	0,022
500 mmol/l Saccharose in PBS	1,068	0,061

Die Freisetzung des Fluorophors mit der Konzentration c_v aus dem Inneren der Tropfen führt zu einer Verringerung des Fluoreszenzlöschungseffekts und somit zu einer erhöhten Quantenausbeute infolge der geringeren Konzentration c_f .

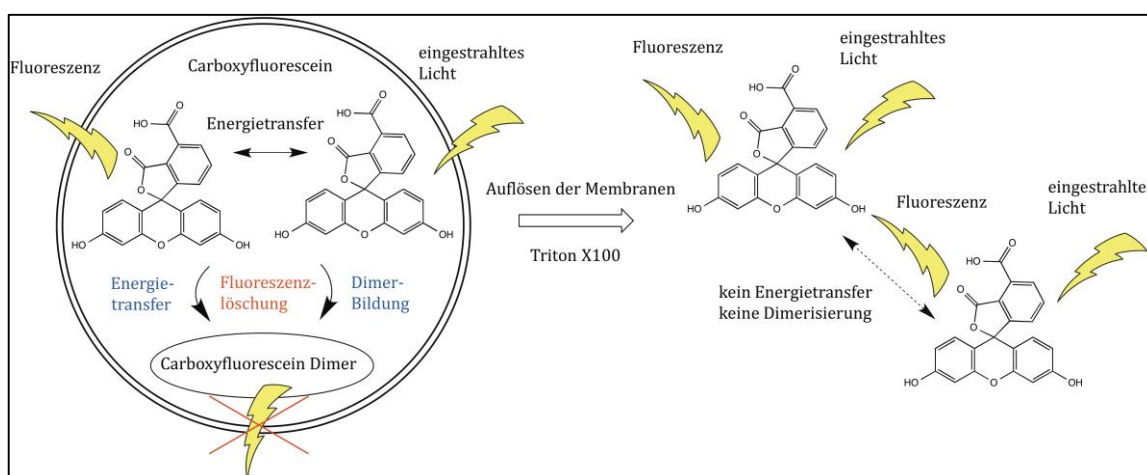


Abbildung 3-4 Schematische Darstellung eines Vesikels mit einer hohen internen Carboxyfluoresceinkonzentration. Die Zugabe von Triton X100 öffnet die Membran und setzt das Carboxyfluorescein frei

Das Detergens Triton X100 setzt die Fluorophore gezielt frei (Abbildung 3-4) und eine zweite Messung im Fluoreszenzspektrometer ermöglicht die Quantifizierung der freigesetzten Fluorophore. Aus der Differenz der Fluoreszenzintensität kann die Einbaueffizienz EE (15) berechnet werden^[1].

$$EE = \frac{(c_f - c_v) \cdot 100}{c_v} \quad (15)$$

3.2 UV-Vis Spektroskopie

Die Freisetzung von Anilinblau aus Vesikeln und Doppemulsionen wurde mit dem UV/Vis-Spektrometer Cary 1E der Firma Varian untersucht. Zu diesem Zweck wurde vor Beginn der Messung ein Teil der kontinuierlichen Phase als Referenz in eine der beiden Kammern des Spektrometers platziert. Die im Verlauf der Messung erhaltenen Aliquote wurden durch ein Diaphragma von den Vesikeln und Emulsionstropfen abgetrennt und die Absorption des Lichts gemessen. Am Ende einer Messreihe wurden die Membranen der Vesikel und Emulsionstropfen durch die Zugabe von Triton X100 geöffnet, so dass der Maximalwert der Absorption ermittelt werden konnte.

Zur Berechnung des Extinktionskoeffizienten ε_λ wurde eine Konzentrationsreihe für jede Anilinblaulösung erstellt und die Extinktion gemessen. Aus dem linearen Bereich wird der Extinktionskoeffizient ε_λ sowie der optimale Messbereich ermittelt. Die Konzentration des freigesetzten Farbstoffs kann dann über den Extinktionskoeffizienten ε_λ und das Gesetz von Lambert und Beer (16) ermittelt werden.

$$E_\lambda = \log_{10} \left(\frac{I_R(\lambda)}{I_P(\lambda)} \right) = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot x \quad (16)$$

Die Methode der UV/Vis-Spektroskopie ermöglicht die Quantifizierung der Lichtabsorption einer Probe in Relation zu einer Referenz. Im Spektrometer wird polychromatisches Licht durch einen Monochromator zerlegt und in Proben- und Referenzstrahl aufgespalten. Die Wechselwirkung dieses Lichtes mit Chromophoren führt zur Anregung von Valenzelektronen auf antibindende Orbitale. Im Wellenlängenbereich der sichtbaren Lichtes von 380-780 nm sind das vor allem die Übergänge $n \rightarrow \pi^*$ und $\pi \rightarrow \pi^*$ aus konjugierten Elektronensystemen. Der Abbau der angeregten Zustände verläuft strahlungsfrei, die eingebrachte Energie wird in thermische Energie umgewandelt. Durch diesen Vorgang wird ein Teil des eingestrahnten Lichtes $I_0(\lambda)$ absorbiert. Das Absorptionsspektrum lässt sich in vielen Fällen auf spezifische chemische Gruppen und somit auf eine Molekülstruktur zurückführen.

Die Intensität des transmittierten Lichtes der Referenz $I_R(\lambda)$ und der Probe $I_P(\lambda)$ wird vom Detektor als Funktion der Wellenlänge aufgezeichnet. Die Vergleichbarkeit der Messungen wird durch die Verwendung von Standardküvetten mit einer Schichtdicke von einem Zentimeter gewährleistet (Abbildung 3-5). Das verwendete Zweistrahl-Absorptionsspektrometer gibt die Extinktion E_λ für das untersuchte Wellenlängenspektrum aus.

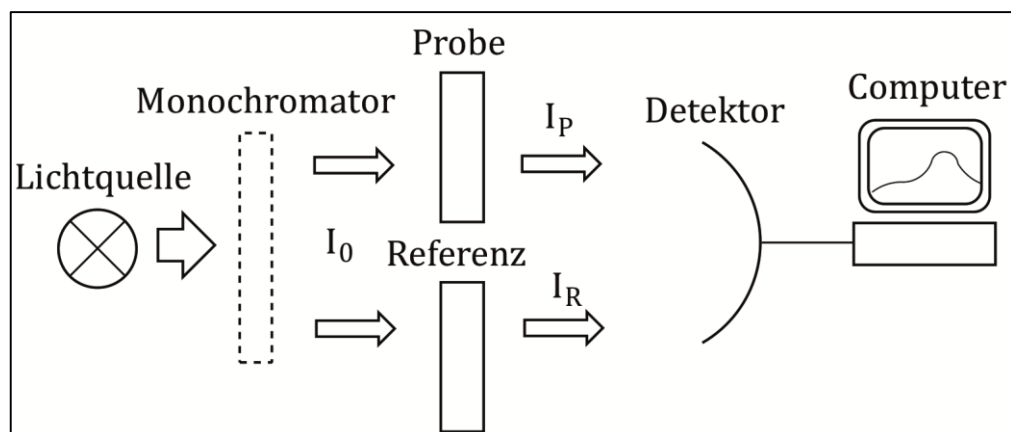


Abbildung 3-5 Schematische Darstellung eines Zweistrahl UV/Vis-Spektrometers mit angeschlossenem Computer zur Datenverarbeitung

Als Farbstoff wurde das wasserlösliche Anilinblau eingesetzt und dessen Absorption bei einer Wellenlänge von 592 nm für die Analyse verwendet. Aus einer Konzentrationsreihe konnte die lineare Abhängigkeit von der Konzentration und der Extinktionskoeffizient des Farbstoffs ermittelt werden.

3.3 Dynamische Lichtstreuung

Das Lichtstreuemessgerät Zetasizer Nano ZS der Firma Malvern wurde für die Größenbestimmung und zur Analyse des Zetapotentials von dispergierten Partikeln verwendet. Der Zetasizer verfügt über einen Laser der Wellenlänge 633 nm und detektiert das Streulicht in einem Winkel von 176° . Die Auswertung erfolgt über die Zetasizer-Software in der Version 6.34. Die dynamischen Viskositäten η der Partikellösungen wurden im Vorfeld über ein Ubbelohde-Viskosimeter bestimmt.

Die dynamische Lichtstreuung (DLS) basiert auf der Wechselwirkung elektromagnetischer Strahlung mit Teilchen in Lösung. Die thermische Bewegung dieser kleinen Teilchen, die auch Brown'sche Molekularbewegung genannt wird, ist eine zufällige Bewegung ohne Vorzugsrichtung. Diese Bewegung wird durch Stöße mit Lösungsmittelmolekülen verursacht und ist ausreichend groß, um Partikel mit einem Durchmesser von einigen Nanometern trotz eines Dichteunterschieds in Lösung zu halten. Während der Diffusionsprozesse befindet sich eine Hülle aus Ionen und Lösungsmittelmolekülen an den Teilchen. Aus diesem Grund lässt sich mit dieser Methode nur der hydrodynamische Radius r_h ermittelt. Die mittlere quadratische Entfernung, die ein Teilchen zurücklegt, ist linear von der Bewegungszeit t abhängig (Abbildung 3-6). Die Intensitätsfluktuationen der Streustrahlung von kohärentem, monochromatischem Laserlicht bewegen sich daher um einen Mittelwert $\langle I \rangle$ (Abbildung 3-7).

Die Fluktuationen sind direkt mit der Geschwindigkeit der Teilchen im Streumedium v verknüpft. Je schneller sich die Teilchen bewegen, desto kürzer sind die Intensitätsänderungen^[26].

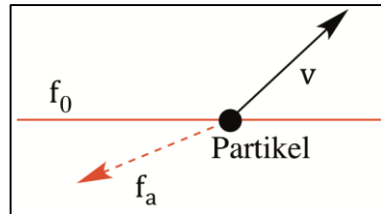


Abbildung 3-6 Vereinfachte Darstellung der Lichtstreuung eines Teilchens mit der Geschwindigkeit v

In einer Lösung bewegen sich die Teilchen in unterschiedliche Richtungen und mit variierender Geschwindigkeit; das Spektrum kann daher mit einer Verteilungsfunktion nach Lorentz (17) beschrieben werden.

$$P(f) = \langle I \rangle \frac{\Delta f / \pi}{(f - f_0)^2 + (\Delta f)^2} \quad (17)$$

Die Frequenzverschiebung Δf , hervorgerufen durch den Doppler-Effekt, liegt in einem Bereich von etwa $10^0 - 10^5$ Hz und ist damit im Vergleich zur Frequenz des sichtbaren Lichtes zwischen 10^{14} und 10^{15} Hz äußerst gering.

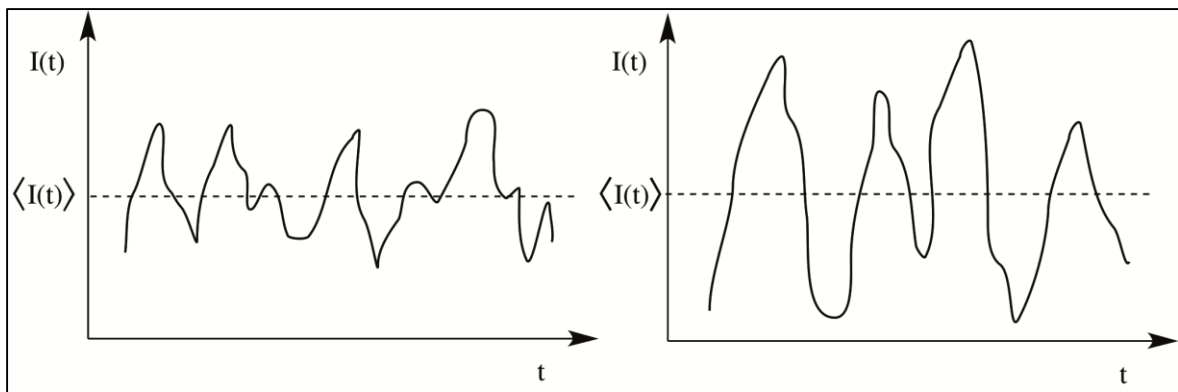


Abbildung 3-7 Schematische Darstellung der Intensitätsfluktuationen an dem Detektor einer Lichtstreuapparatur hervorgerufen durch kleine (links) und etwas größere Teilchen (rechts)^[15]

Das Verhältnis von $\frac{\omega}{\Delta\omega}$ liegt demzufolge bei $10^9 - 10^{14}$ und ist damit zu gering für spektroskopische Messungen von Δf . Aus diesem Grund wird eine Fourier-Transformation durchgeführt, so dass die Intensität über eine Zeitdomäne anstatt über die Frequenz untersucht werden kann (18).

$$P(f) = \int g_1(t) e^{ift} dt \quad (18)$$

Über die Autokorrelationsfunktion (19) wird die Selbstähnlichkeit der Kurve zum Zeitpunkt (t) und zum Zeitpunkt ($t + \tau$) berechnet.

$$G(t) = \int_0^{\infty} I(t)I(t + \tau)dt \quad (19)$$

Aus dem Verlauf der Autokorrelationsfunktion $G(t)$ lässt sich für monodisperse Systeme der Diffusionskoeffizient über eine einfache Exponentialfunktion (20) ableiten.

$$g_1(\tau) = e^{-\Gamma t} \quad (20)$$

Die Relaxationszeit Γ ist über die Landau-Placzek-Beziehung (21) mit dem Diffusionskoeffizienten D verbunden.

$$\Gamma = D \cdot q^2 \quad (21)$$

Die Stokes-Einstein-Gleichung (22) liefert dann den hydrodynamischen Teilchenradius r_h unter der Annahme, dass lediglich die translatorische Diffusion stattfindet und es nicht zu Mehrfachstreuungen kommt.

$$r_h = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \quad (22)$$

Ist die Größenverteilung der Teilchen nicht einheitlich, kann die Kumulantenmethode verwendet werden. Sie ist eine Überlagerung von Exponentialfunktionen und findet lediglich bei geringen Polydispersitäten Anwendung. Aus dieser Reihenentwicklung lassen sich ein mittlerer Diffusionskoeffizient $\langle D \rangle$ und Wert für die Polydispersität ableiten. Das CONTIN-Verfahren ist dagegen geeignet Lösungen mit einer größeren Polydispersität zu analysieren. Dieses Verfahren liefert die Informationen über den Diffusionskoeffizienten und die Polydispersität aus einer inversen Laplace-Transformation der Korrelationsfunktion $g(\tau)$.

Aus diesem Grund ist es möglich, aus den Messungen der Teilchengröße einen Polydispersitätsindex (PDI) zu erhalten. Er liefert einen Zahlenwert, der folgenden Partikelverteilungen zugeordnet werden kann(Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2 Gegenüberstellung von Polydispersitäten und den entsprechenden Verteilungen

Polydispersitätsindex (PDI)	Verteilung der Partikel
$\leq 0,1$	monodisperse bis enge Verteilung
$0,1 - 0,3$	breite Verteilung
$0,3 - 0,5$	sehr breite Verteilung
$> 0,5$	multimodale Verteilung, nicht zuverlässig auswertbar

Der Polydispersitätsindex gibt demnach nicht nur Auskunft über die Breite der Partikelgrößenverteilung, sondern kann auch Aufschluss über die Zuverlässigkeit der Messungen geben.

3.3.1 Zetapotentialmessungen

Die Bestimmung des ζ -potentials wurde in Küvetten der Firma Malvern (DTS 1070) durchgeführt die mit speziellen Elektroden ausgestattet sind. Die quantitative Auswertung ist mit der Apparatur für die dynamische Lichtstreuung (Malvern Zetasizer Nano ZS) möglich. Zusätzlich zu der Viskosität geht die Dielektrizitätskonstante des Dispersionsmediums in die Messung ein. Die elektrophoretische Mobilität wird in Abhängigkeit von der Stärke eines elektrischen Feldes gemessen. Das elektrische Feld setzt die dispergierten Partikel aufgrund der Ladung definiert in Bewegung. Die Bewegung der Partikel schert die diffuse Ionenschicht von den Partikeln ab (Abbildung 2-9). Daher ist die Diffusionsgeschwindigkeit der Teilchen abhängig von dem Potential an der fest gebundenen Sternschicht. Durch die nicht ganz vollständige Entfernung der diffusen Schicht wird das ζ -potential erhalten.

3.4 Tropfenkonturanalyse

Die Tropfenkonturanalyse wurde in dieser Arbeit zur Analyse der Grenzflächenaktivität amphiphiler Substanzen verwendet. Diese Methode basiert auf dem Einfluss der Grenzflächenspannung auf die Kontur eines Tropfens unter der Einwirkung eines Schwerfelds.

3.4.1 Pendant Drop

Das Kontaktwinkel- und Tropfenkonturmessgerät OCA 20 der Firma Dataphysics mit der OCA Software Version 3.16 wurde für die Untersuchung Ober- und Grenzflächenspannungen eingesetzt. Die Abbildung 3-8 zeigt den Versuchsaufbau schematisch.

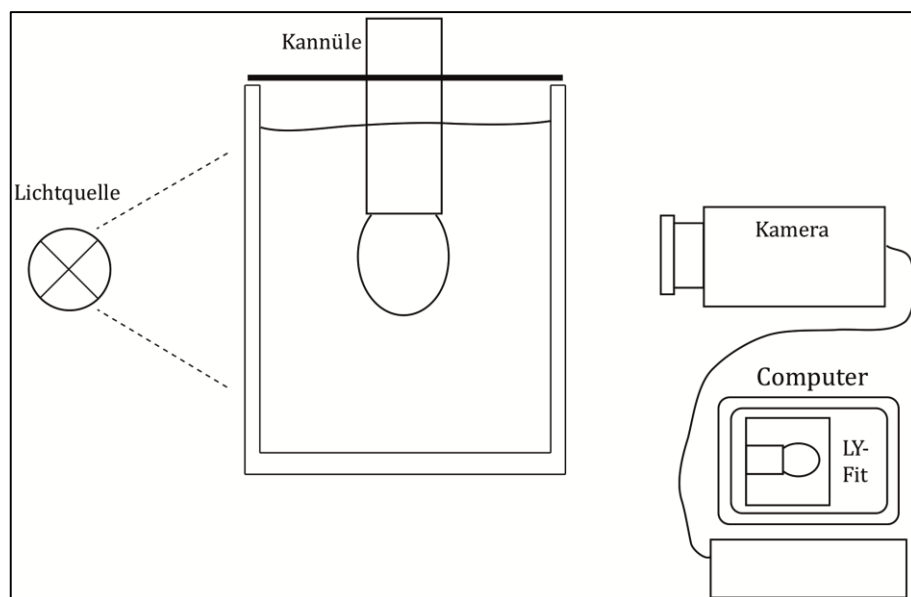


Abbildung 3-8 Schematische Darstellung des Tropfenkonturtensiometers und angeschlossener Analyseeinheit

Die Tropfenkonturanalyse wurde in einer Küvette durchgeführt, die durch einen abgedichteten Deckel von der Umgebung abgegrenzt war. An der Spitze einer Kapillare wurde ein Tropfen ausgebildet, der je nach Anforderung ein Flüssigkeitsvolumen von 4-25 μl enthielt. Die Größe des Tropfens wurde indirekt durch die Grenzflächenspannung vorgegeben. Sinkt diese auf Werte unter 5 mN/m ab, können besonders große Tropfen leicht abfallen. Die Messgrenze ist zusätzlich von der Dichtedifferenz zwischen innerer und äußerer Phase abhängig. Die Kontur des Tropfens wurde von einer Seite zur Erhöhung des Kontrasts mit einer Lampe angestrahlt und mit einer CCD Kamera aufgezeichnet. Die Grenzflächenspannung wurde für jede aufgenommene Tropfenkontur über die Gleichung nach Young und Laplace durch die Software ausgewertet (siehe Kapitel 2.1.2). Die Grenzflächenspannung γ führt aufgrund der minimalen Oberfläche zu der Ausbildung einer möglichst kugelförmigen Tropfenform, während die Gravitation G eine Streckung des Tropfens zur Folge hat^[96,97] (Abbildung 3-9).

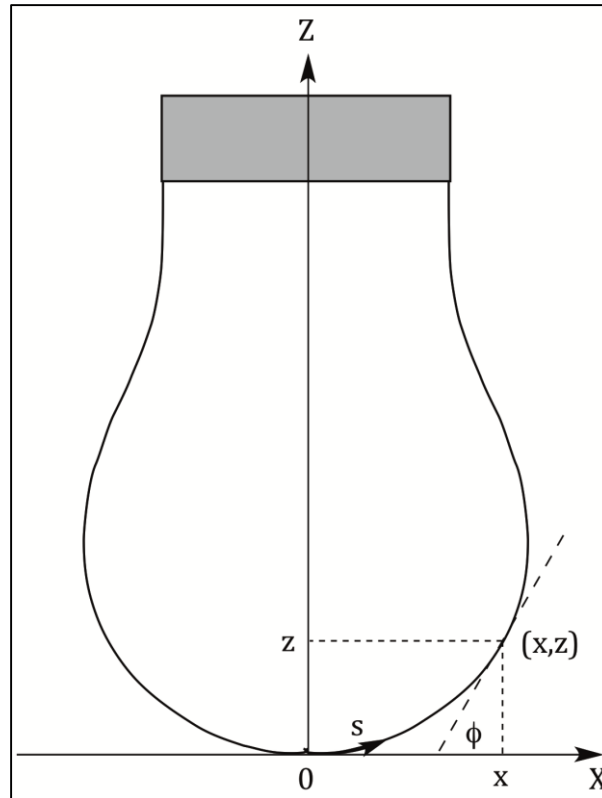


Abbildung 3-9 Schematische Darstellung eines hängenden Tropfens^[26]

Eine spezielle Form der Laplace-Young-Gleichung für hängende Tropfen besteht aus drei Differentialgleichungen erster Ordnung (23).

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dS} &= \cos \phi \\ \frac{dZ}{dS} &= \sin \phi \\ \frac{d\phi}{dS} &= \frac{2}{B} + \left(\frac{\Delta\rho \cdot G}{\gamma} \right) \cdot Z - \frac{\sin \phi}{X} \end{aligned} \quad (23)$$

Folgende Randbedingungen (24) gelten an der Spitze des Tropfens:

$$X = Z = S = \phi = 0, \quad \frac{\sin \phi}{X} = \frac{1}{B} \quad (24)$$

Mit dem Tropfenformfaktor B , der Krümmung an der Tropfenspitze a_{sp} und der Kapillarkonstante a_k (25) in welche die Grenzflächenspannung γ , die Dichtedifferenz $\Delta\rho$ und die Gravitationskonstante G eingehen.

$$B = \frac{1}{a_k a_{sp}}, \quad a_k = \sqrt{\frac{\gamma}{\Delta\rho G}} \quad (25)$$

Die Variablen X , Y und Z sind die dimensionslosen Formen von x , y und z , sie sind über die Kapillarkonstante a_k miteinander verbunden (26).

$$x = X \cdot a_k, \quad z = Z \cdot a_k, \quad s = S \cdot a_k \quad (26)$$

Ein dimensionsloses Tropfenprofil kann dann durch die numerische Integration der drei Gleichungen (23) mit den Randbedingungen (26) bestimmt werden. Nach einem Optimierungsverfahren kann so ein Tropfenprofil erhalten werden, welches die Berechnung der Grenzflächenspannung möglich macht^[98].

3.4.2 Spinning Drop

Die Methode des rotierenden Tropfens wurde verwendet, um die Grenzflächenspannungen zwischen zwei nicht mischbaren Phasen zu ermitteln und dehnreologische Messungen (Kapitel 4.4.3) auszuwerten. Die Untersuchungen wurden an dem Tensiometer SVT 20 von Dataphysics mit der Software Version 3.61.6 durchgeführt. Die schwerere, wässrige Phase wurde in eine Glaskapillare gefüllt und ein Tropfen der organischen Phase mit einer Spritze in die wässrige Phase gegeben (Abbildung 3-10).

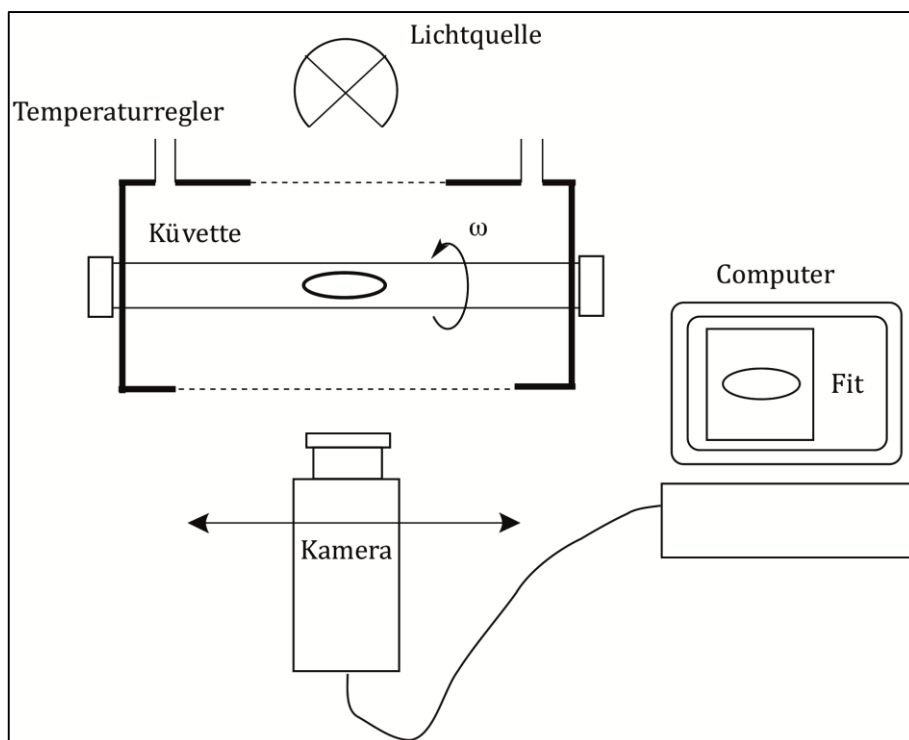


Abbildung 3-10 Vereinfachte Darstellung eines Tropfens, der in dem Zentrifugalfeld entlang der Rotationachse deformiert wird

Die Dichtedifferenz $\Delta\rho$ zwischen den Phasen ist in Verbindung mit der Rotationsgeschwindigkeit ω für die Deformation des Tropfens verantwortlich. Die Phase mit der höheren Dichte wird nach außen gedrückt, gleichzeitig bewegt sich die leichtere Phase nach innen und wird dort entlang der Rotationsachse gestreckt. Die Grenzflächenspannung

wirkt der Deformation entgegen und der Einfluss der Gravitationskraft auf den Tropfen wird aufgrund der hohen Zentrifugalkräfte vernachlässigt. Die Form der Tropfenkontur wird daher durch das Kräftegleichgewicht zwischen Grenzflächenspannung und Zentrifugalkraft bestimmt. Die Berechnung der Grenzflächenspannung erfolgt im Bereich kleiner Deformationen analog zur Methode des hängenden Tropfens über die Gleichung von Laplace und Young (9). Die charakteristischen Merkmale des Tropfens sind dann die Höhe des Tropfens in Relation zur Rotationsachse r_0 und die Krümmung der Grenzfläche a (27):

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \gamma}{a} - \frac{\Delta \rho \cdot \omega^2 \cdot r_0^2}{2} \quad (27)$$

Ein Gleichsetzen dieser Formel mit der Laplace-Young-Gleichung ergibt folgenden Ausdruck (28) für den Formfaktor α :

$$\alpha = \frac{\Delta \rho \cdot \omega^2 \cdot a^3}{2 \cdot \gamma} \quad (28)$$

Der Formfaktor kann in eine einfache Beziehung (29) zu dem Radius einer imaginären Kugel gesetzt werden, die das gleiche Volumen wie der deformierte Flüssigkeitstropfen besitzt.

$$\frac{r}{a} = \sqrt[3]{\frac{2 \cdot (x_0 - 1)}{\alpha}} \quad (29)$$

Wird ein Tropfen sehr stark deformiert (der Grenzwert von α liegt bei 16/27), ist eine Auswertung nach der von Vonnegut postulierten Formel (30) möglich^[99]. Diese Formel geht von einer Zylinderform mit dem Radius r_0 des Tropfens mit sphärischen Enden als Abschluss an beiden Seiten aus.

$$\gamma = \frac{\Delta \rho \cdot \omega^2 \cdot r_0^3}{4} \quad (30)$$

Auf diese Weise wird die Grenzflächenspannung erhalten.

3.5 Grenzflächenrheologie

3.5.1 Oscillating Spinning Drop

Die Antwort einer Substanz auf die Deformation und die damit verbundene Ausdehnung der Grenzfläche kann mittels Grenzflächenrheologie untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden die Proben, wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, an dem Spinning-Drop-Tensiometer SVT20 von Dataphysics vorbereitet. Nachdem eine konstante Grenzflächenspannung erhalten wurde, war es möglich die Tropfen durch Anlegen einer periodischen Oszillation mit der Amplitude $\Delta\omega$ zu analysieren (Abbildung 3-11).

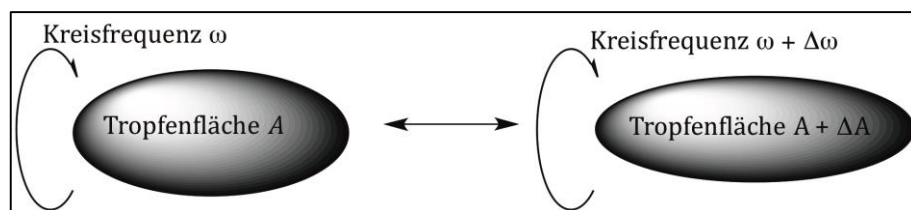


Abbildung 3-11 Darstellung eines deformierten Tropfens in der Spinning-Drop-Apparatur bei zwei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten

Die sinusförmige Oszillation der Umdrehungsgeschwindigkeit erfolgte mit einer gleichbleibenden Frequenz f . Über die Konturanalyse kann die Grenzflächenspannung analog zu Formel (27) während der dynamischen Prozesse überwacht werden. Die dynamischen Oberflächenmoduln ε' und ε'' können durch folgenden Zusammenhang (31) erhalten werden.

$$A \frac{\partial \gamma}{\partial A} = \varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) + i\varepsilon''(\omega) = |\varepsilon^*(\omega)| \cos \delta + |i\varepsilon^*(\omega)| \sin \delta \quad (31)$$

Durch die variierende Tropfenoberfläche A bei konstantem Volumen wird eine zeitabhängige dynamische Grenzflächenspannung $\gamma(t)$ erhalten (32). Die Phasenverschiebung φ_p der Oberfläche A bzw. der Grenzflächenspannung γ ermöglicht die Quantifizierung von ε' und ε'' ^[100].

$$\begin{aligned} A(t) &= A_0 + \Delta A \sin(\omega t + \varphi_{pA}) \\ \gamma(t) &= \gamma_0 + \Delta \gamma \sin(\omega t + \varphi_{p\gamma}) \end{aligned} \quad (32)$$

Die Auswertung der Messung erfolgt über das Anpassen dieser Funktionen an die Messwerte. A_0 ist der Mittelwert der Tropfenoberfläche und γ_0 der Mittelwert der Grenzflächenspannung, die Amplitude der Änderung dieser Werte sind ΔA für die Oberfläche und $\Delta \gamma$ für die Grenzflächenspannung.

3.5.2 Torsionspendel

Neben den dehnreologischen Eigenschaften, die vor allem das Verhalten der amphiphilen Moleküle beim Phasentransfer erklären, wurden auch scherrheologische Messungen durchgeführt. Diese Messungen erlauben es, die Stabilität des Grenzflächenfilms zu beurteilen. Durch die Wechselwirkungen der Moleküle in dem Grenzflächenfilm wird ein Widerstand gegen die Scherung erzeugt, der auch von der Dicke des Films abhängig ist. Eine Mono- oder Doppellage amphiphiler Moleküle besitzt nur eine Schichtstärke von wenigen Nanometern, wodurch die Kräfte, die der Scherung entgegenwirken, äußerst gering sind.

Untersuchungen an zweidimensionalen Schichten wurden an dem Torsionspendel ISR-1 der Firma Sinterface durchgeführt. Die schwerere, wässrige Phase wurde in ein Glasgefäß mit

bekanntem Innendurchmesser vorgelegt und der Messkegel exakt in der Grenzfläche positioniert. Im Anschluss wurde mit der organischen Phase überschichtet. Nach einer Wartezeit von 15 Minuten wurde die Schwingung gestartet und mindestens drei Dämpfungskurven in einem Abstand von zehn Minuten aufgezeichnet. Die Messungen wurden bei einer Konzentration von 10 mmol/l durchgeführt, so dass nach 15 Minuten die Konzentration an der Grenzfläche unter Gleichgewichtsbedingungen konstant war.

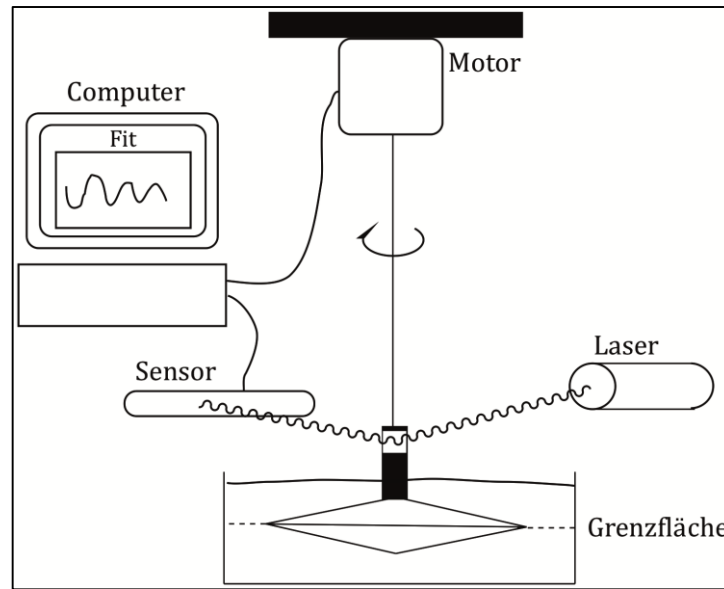


Abbildung 3-12 Schematische Darstellung eines Torsionspendels. Die Doppelkegel-Geometrie befindet sich in der Grenzfläche

Das Pendel mit dem kegelförmigen Messkörper ist über einen Draht mit einem Motor verbunden (Abbildung 3-12). Der Impuls des Motors wird über diesen Draht auf den Kegel in der Grenzfläche übertragen und die Schwingung mit einem Laser gemessen. Eine Spiegelfläche an dem Messkörper überträgt die Bewegung auf einen Fotosensor, so dass die Dämpfung durch den Widerstand der Grenzfläche aufgezeichnet werden kann. Die mathematische Beschreibung der Schwingungskurve $y(t)$ mit der Oszillationsfrequenz ω , der Phasenverzögerung t_x und der Abklingzeit $a^{[100]}$ ist in Gleichung (33) dargestellt.

$$y(t) = y_0 \cdot e^{\left(-\frac{t}{a}\right)} \sin(\omega \cdot (t - t_x)) + c \quad (33)$$

Der Verlauf der Amplitude y weicht daher mit jeder Schwingung weiter von der ursprünglichen Amplitude y_0 ab. Die Auswertung des Kurvenverlaufs liefert die Scherviskosität η_s und den Schermodul μ_s .

3.5.3 DHR

Eine weitere sensitive Methode Grenzflächenfilme rheologisch zu untersuchen bietet das Discovery Hybrid Rheometer (DHR) von TA Instruments. Im Vorfeld der Untersuchung wurde ein Doppel-Wand-Ring in die Mitte der Grenzfläche platziert und die scherrheologischen Eigenschaften mittels Oszillationstests bestimmt (Abbildung 3-13).

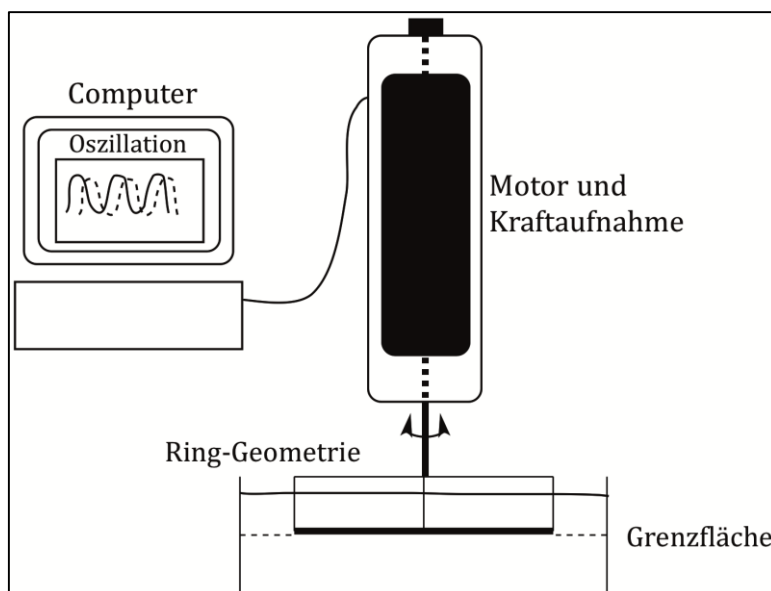


Abbildung 3-13 Schematische Darstellung des Discovery Hybrid Rheometers (DHR) mit Doppel-Wand-Ring Geometrie in der Grenzfläche

Die oszillierende Beanspruchung der Probe ermöglicht es die viskoelastischen Eigenschaften einer flexiblen Membran zu ermitteln. Im Gegensatz zu den Messungen am Torsionspendel wurden am DHR die Parameter der Messungen variiert, um ein breites Spektrum von Eigenschaften zu untersuchen. So war es möglich, die Frequenz ω und die Amplitude der Oszillation an die mechanischen Eigenschaften der Grenzschicht anzupassen. Die Schubspannung τ der Probe wurde von der Software (TRIOS Version 3.2) über die Schubspannungsamplitude τ_0 und die Phasenverschiebung φ_p analysiert (34).

$$\tau = \tau_0 \cdot \sin(\omega t + \varphi_p) \quad (34)$$

Die Schubspannungsamplitude τ_0 ist das Produkt des Betrags des komplexen Schubmoduls $|\mu^*|$ und der Deformationsamplitude γ_A (35).

$$\tau_0 = |\mu^*| \cdot \gamma_A \quad (35)$$

Es wurde das komplexe zweidimensionale Schubmodul μ^* erhalten, welches sich in den Speicher- μ' und den Verlustmodul μ'' unterteilen lässt (36).

$$\mu^* = \mu' + i\mu'' \quad (36)$$

Somit lassen sich der Speichermodul μ' und der Verlustmodul μ'' bei bekannter Deformationsamplitude γ_A aus folgenden Zusammenhängen (37) berechnen.

$$\mu' = \frac{\tau_0}{\gamma_A} \cdot \cos \delta \quad \text{und} \quad \mu'' = \frac{\tau_0}{\gamma_A} \cdot \sin \delta \quad (37)$$

Der Speichermodul μ' spiegelt die elastischen Eigenschaften wieder und zeigt damit den Anteil festkörperartigen Verhaltens von der Grenzfläche. Die aufgenommene Energie baut demnach eine entgegengesetzte Rückstellkraft auf. Der Anteil an viskosem Verhalten wird durch den Verlustmodul μ'' dargestellt^[101]. In einem Sol nimmt charakteristischer Weise der Verlustmodul höhere Werte als der Speichermodul an. In einem Gel überwiegen dagegen die festkörperartigen Eigenschaften, der Übergang wird auch Gelpunkt oder Sol-Gel-Übergang genannt^[102].

3.6 Analyse von Tensidmonoschichten

Zur Analyse grenzflächenaktiver Substanzen auf Wasseroberflächen wurde ein Langmuir-Blodgett-Trog mit angeschlossener Langmuir-Pockels-Filmwaage verwendet. In einem ersten Schritt wurden die amphiphilen Substanzen in Chloroform gelöst. Nach dem Aufbringen des Chloroforms auf die Wasser-Luft-Grenzfläche beginnt das Chloroform zu verdampfen und die Amphiphile spreiten auf der Grenzfläche. Sind die Amphiphile wasserunlöslich, bildet sich eine Monoschicht auf der Wasseroberfläche aus, die mit einer Barriere zusammengeschieben werden kann (Abbildung 3-14).

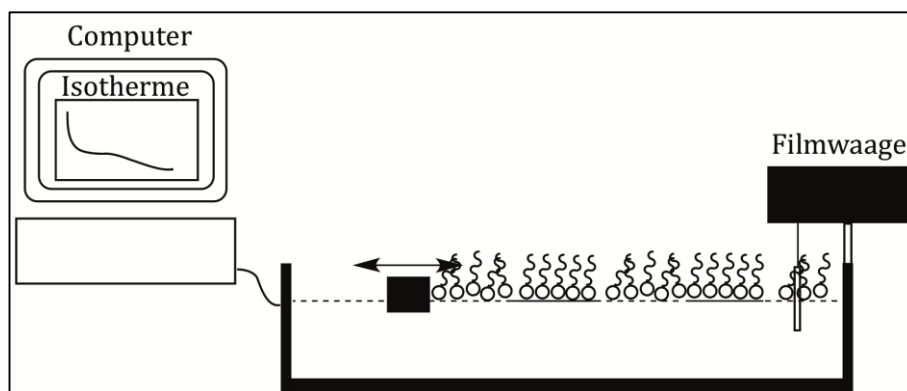


Abbildung 3-14 Schematische Darstellung eines Langmuir-Blodgett Troges mit einer Monolage amphiphiler Moleküle und angeschlossener Langmuir-Pockels-Filmwaage

Die n Moleküle auf der Oberfläche A besetzen eine definierte mittlere Fläche A_m , die durch das Verschieben der Barriere verringert werden kann (38).

$$A_m = \frac{A}{n} \quad (38)$$

Es entsteht ein Druck, der sogenannte Oberflächendruck π , der den Belegungsgrad der Oberfläche wiedergibt (39). Dieser ergibt sich aus der Differenz der Oberflächenspannung des reines Substrates und der gemessenen Oberflächenspannung.

$$\pi = \gamma_0 - \gamma \quad (39)$$

Messtechnisch zugänglich ist der Druck über ein Wilhelmy-Plättchen, welches an der Filmwaage befestigt ist. Die Kompression der Monoschicht verändert den Kontaktwinkel des Wassers zum Plättchen und damit das an der Mikrowaage hängende Gewicht. Die Änderung des Gewichtes in Relation zur reinen Wasseroberfläche liefert den Oberflächendruck π .

3.6.1 Langmuir-Isothermen

Es ergibt sich eine Oberflächendruck-Flächen-Isotherme (π/A -Isotherme) deren Verlauf die Ordnung der Moleküle auf der Oberfläche widerspiegelt. Die Abbildung 3-15 zeigt den typischen Verlauf einer Isotherme eines wasserunlöslichen Amphiphils.

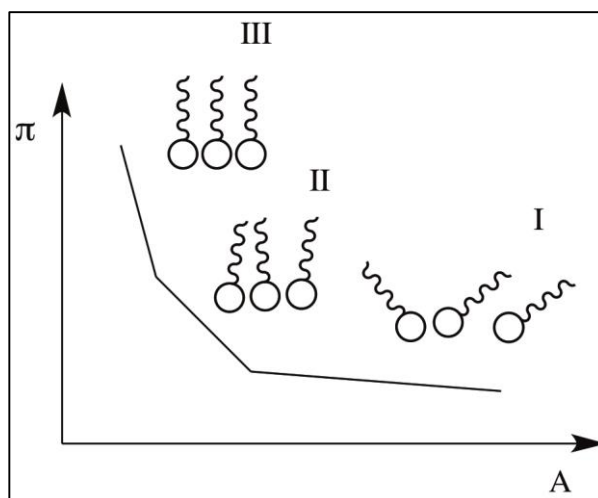


Abbildung 3-15 Schematische Darstellung einer π/A -Isotherme und der Ordnung eines beispielhaften Amphiphils bei variierendem Kompressionsgrad^[15]

Das Verhalten der Moleküle, die mit Ihrem hydrophilen Teil in das Wassers hineinragen und mit dem hydrophoben Teil in Richtung der Gasphase gerichtet sind, führt zu einer charakteristischen Isotherme. Liegt der Oberflächendruck bei 0-0,1 mN/m, sind die Wechselwirkungen zwischen den n aufgespreiteten Molekülen minimal. Der Abstand zwischen den Molekülen ist somit groß und lässt sich mit dem idealen Gasgesetz beschreiben. Wird der Platz pro Molekül A_m geringer, nimmt die Ordnung in der Schicht zu und die

Moleküle richten sich immer weiter auf (Abschnitt I). Der Filmzustand bei leicht erhöhter Kompression wird auch flüssig-expandierte Phase genannt und ist durch eine weiterhin hohe thermische Beweglichkeit gekennzeichnet. Die Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen steigen in Bereich II weiter an und erhöhen die Steigung des Oberflächendrucks. Es können auch kondensierte Bereiche entstehen, in denen eine höhere Ordnung vorliegt als in den umliegenden Gebieten des Films. Durch fortlaufende Kompression entsteht eine kondensierte Phase (Abschnitt III), in der die Amphiphile eine dichteste Packung annehmen. Die starken Wechselwirkungen zwischen den hydrophoben Ketten bedeuten eine weitere Zunahme der Steigung. Der Film nimmt eine nahezu kristalline Ordnung an und durch weitere Kompression kommt es dann zum Kollaps der Monolage^[15].

3.6.2 Brewsterwinkelmikroskopie

Parallel zur Untersuchung der Isothermen wurden Aufzeichnungen der Filmstruktur mit dem Brewsterwinkelmikroskop (BAM) durchgeführt. Zur Visualisierung der Struktur und der Dynamik der Monoschicht wurde das BAM (Nanofilm Ultrabam) der Firma Accurion eingesetzt (Abbildung 3-16). Die Verteilung der amphiphilen Moleküle auf der Oberfläche ist in den meistens Fällen nicht ideal homogen. Durch die geringe Dicke der Schicht von ca. einem Nanometer ist die Schicht für das menschliche Auge unsichtbar.

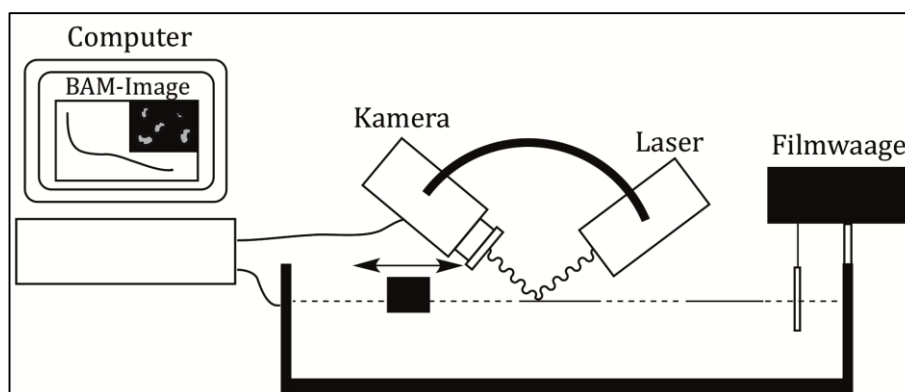


Abbildung 3-16 Schematische Darstellung eines Brewsterwinkelmikroskops mit geschlossenem Langmuir-Blodgett Trog

Das Prinzip der Messung basiert auf dem von Sir David Brewster entdeckten Effekt, dass ein unpolarisierter Lichtstrahl, der in einem bestimmten Winkel auf die Grenzfläche zweier dielektrischer Medien fällt, nur teilweise reflektiert wird. Es werden nur die Anteile reflektiert, die senkrecht zur Einfallsebene polarisiert sind; der übrige Teil wird gebrochen. Wird nun ein parallel polarisierter, monochromatischer Lichtstrahl auf eine solche

Grenzfläche gestrahlt, wird dieser vollständig gebrochen^[75]. Der Winkel Θ_B kann über die Brechungsindices der Medien n_1 und n_2 berechnet werden (40).

$$\Theta_B = \tan^{-1} \frac{n_2}{n_1} \quad (40)$$

Der Brechungsindex der Grenzfläche hat demnach einen starken Einfluss auf die Lichtreflektion. In Videoaufnahmen der Grenzfläche ist die reine Wasseroberfläche durch die vollständige Lichtbrechung unsichtbar; Adsorptionsschichten reflektieren dagegen den Lichtstrahl teilweise. Die Helligkeit der Oberfläche ist abhängig von der Änderung des Brechungsindex Δn und somit von der Dichte des Oberflächenfilms. Auch die zusätzlich ändert sich der Brechungsindex mit der Orientierung der hydrophoben Ketten, so dass unterschiedliche Orientierungen mit dieser Methode nachweisbar sind.

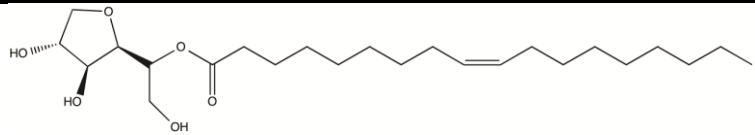
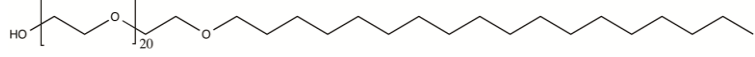
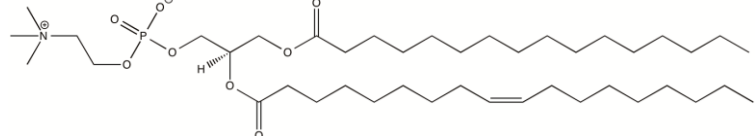
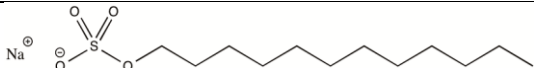
4 Ergebnisse

4.1 Stoffsysteme

4.1.1 Amphiphile Moleküle

Die Verwendung von unterschiedlichen Amphiphilen führt zu Adsorptionsschichten mit definierten Eigenschaften. Diese Eigenschaften haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prozesse beim Phasentransfer von Flüssigkeitstropfen. In dieser Arbeit wurden nichtionische Tenside verwendet, die für einen stabilisierenden Effekt auf Emulsionen bekannt sind^[103,104]. Tabelle 4-1 zeigt die untersuchten Amphiphile, die sich nach vorausgegangenen Messreihen und in der Arbeit von Dr. Evelin Schmitte^[1] als vorteilhaft erwiesen haben. Zusätzlich ist das wasserlösliche ionische Tensid SDS abgebildet, welches - in der wässrigen Phase gelöst - ebenfalls einen stabilisierenden Effekt auf Emulsionen ausüben kann^[37].

Tabelle 4-1 Darstellung der chemischen Struktur und des HLB-Werts der in dieser Arbeit untersuchten Amphiphile

Amphiphil	Struktur	HLB-Wert
Span80		4,3
Brij72		15
Lecithin		ca. 4-6
SDS		ca. 40

Die chemischen Strukturen der Amphiphile unterscheiden sich deutlich voneinander. Die beiden Tenside Span80 und Brij72 besitzen keine Ladung und je eine hydrophobe Kette aus 18 Kohlenstoffatomen. Im Gegensatz zu der aliphatischen Gruppe von Brij72 besitzt die von Span80 eine Doppelbindung. Dies spielt vor allem für die Packungsdichte von Adsorptionsschichten eine Rolle. Die Kopfgruppe von Span80 ist eine mit Sorbitan veresterte Ölsäure, der korrekte Name ist daher auch Sorbitanmonooleat. Sorbitan ist eine Mischung aus Polyolen mit dem Hauptbestandteil 1,4-D-Sorbitanhydrid. Durch die Veresterung entsteht demzufolge ebenfalls keine reine Substanz, sondern ein großtechnisch hergestelltes Gemisch mit definierten Eigenschaften. Span80 wird in vielen kommerziell erhältlichen Emulsionen

eingesetzt und hat eine Zulassung als Emulgator in der Lebensmittelindustrie. Das gleiche gilt für Brij72. Die Kopfgruppe von Brij72 ist eine Polyoxyethylen-Kette, deren Sauerstoffatome an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligt sind und aus diesem Grund hydrophile Eigenschaften besitzen. Die Anzahl der Kettenelemente variiert, so dass auch hier ein Gemisch vorliegt. Die durchschnittliche Anzahl der Oxyethylengruppen liegt bei 21. Durch diesen Aufbau entsteht ein langes Molekül mit einer flexiblen Kopfgruppe.

Lecithin weist eine völlig andere Struktur auf und wird als Naturstoff aus Pflanzen isoliert. Der Hauptbestandteil sind Phosphatidylcholine, deren Kopfgruppe amphotere Eigenschaften aufweist. Eine positive Ladung befindet sich am tertiären Stickstoff und eine negative Ladung an der Phosphatidylgruppe. Über ein Glycerin sind diese Gruppen mit zwei veresterten Säuren verbunden, deren aliphatische Ketten den hydrophoben Teil der Moleküle darstellen. Die Länge der Schwanzgruppen beträgt typischerweise 14-20 Kohlenstoffatome und kann ungesättigte Bindungen enthalten. Der Aufbau mit zwei Ketten, die ein vergleichsweise großes Volumen einnehmen, eignet sich besonders für die Ausbildung von Doppelschichten. Außerdem ist die cmc in Folge des großen hydrophoben Teils sehr niedrig, so dass nur sehr wenige Moleküle frei in Wasser gelöst sind. Lecithin wird ebenfalls in Lebensmitteln als natürlicher Emulgator eingesetzt. Der hydrophobe Teil von SDS besteht nur aus 12 Kohlenstoffatomen und die Kopfgruppe ist eine Sulfatgruppe mit einer negativen Ladung. Die Kopfgruppe ist durch die negative Ladung und die Sauerstoffatome besonders gut hydratisiert. Aufgrund der Fähigkeit Mizellen auszubilden wird SDS unter anderem in der Waschmittelindustrie eingesetzt.

Trotz des verschiedenen chemischen Aufbaus, ist der wesentliche Faktor für das Verhalten der Moleküle ist allerdings die Löslichkeit in einem wässrigen bzw. einem organischen Medium. Der HLB-Wert der Moleküle ermöglicht eine Einordnung der Löslichkeit und ist für Span80 mit 4,3 am niedrigsten, was für eine gute Löslichkeit in wenig polaren Lösungsmitteln spricht. Aber auch Lecithin ist mit einem HLB-Wert von 4-6 gut in diesen Medien löslich, ein exakter Wert kann aufgrund der Nebenprodukte nicht angegeben werden. Brij72 hat einen HLB-Wert von 15 und fällt damit in einen Bereich, der für die Stabilisierung von (O/W)-Emulsion genutzt wird. Lediglich SDS mit einem HLB-Wert von etwa 40 ist sehr gut in polaren Lösungsmitteln, wie Wasser, löslich.

4.1.2 Wässrige Medien

Zu Beginn dieser Arbeit wurde reines Wasser als Referenzmedium verwendet. Negative Effekte, wie ein Ausfallen der Amphiphile an der Grenzfläche und eine geringe Stabilität von Emulsionen, zeigten, dass eine definierte Ionenstärke für die weiterführenden Versuche einen positiven Einfluss haben kann. Der sogenannte PBS-Puffer (Tabelle 4-2) ist bekannt für eine stabilisierende Wirkung auf Vesikel und Emulsionen^[63,105]. Die genaue Wirkung der Ionen auf die in dieser Arbeit untersuchten Grenzflächen wird in Kapitel 4.2 näher erläutert.

Tabelle 4-2 Bestandteile von PBS-Puffer und deren Konzentration

Salz	Konzentration / mM
NaCl	137
KCl	2,7
Na ₂ HPO ₄	8
KH ₂ PO ₄	1,5

Die Verwendung eines Cotensids ist für Doppalemulsionen eine etablierte Methode die innere (W/O)-Emulsion zu stabilisieren. Das wasserlösliche SDS wird zu diesem Zweck in einer geringen Konzentration von 0,1 mmol/l in die Pufferlösung gegeben und die Auswirkungen auf die Eigenschaften detailliert untersucht. Die cmc von SDS liegt bei 8 mM (in Wasser) und somit deutlich oberhalb der verwendeten Konzentration. Außerdem werden funktionalisierte Silbernanopartikel als wässriges Medium eingesetzt (siehe 4.1.3) und ebenfalls die Auswirkungen auf die Grenzfläche analysiert.

4.1.3 Hydrophobe Nanopartikel

Nanopartikel können, sofern sie sich an Grenzflächen anlagern, Emulsionen stabilisieren^[106]. Unter dem Begriff *Pickering emulsions* können sie die Tropfenform und die Kinetik der Emulsion beeinflussen^[107,108]. In der Kosmetik und der Textilindustrie werden hingegen silberhaltige Partikel aufgrund der Freisetzung antibakteriell wirkender Silberionen genutzt. Außerdem eignen sich die Silberpartikel durch ein charakteristisches Absorptionsspektrum für Freisetzungsversuche. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Silbernanopartikel wurden mit amphiphilen Molekülen funktionalisiert, so dass diese eine Affinität zur Grenzfläche besitzen.

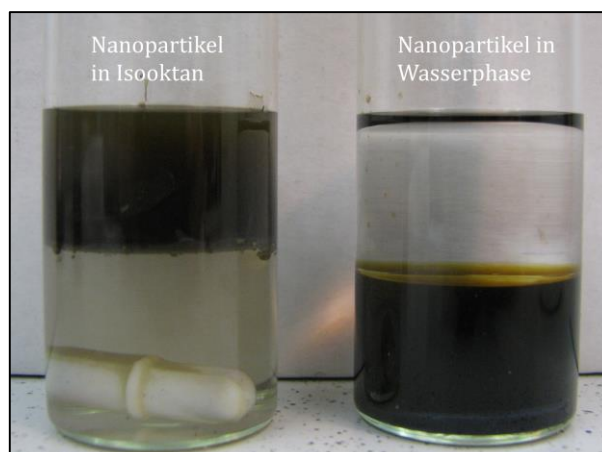


Abbildung 4-1 Funktionalisierte Silbernanopartikel vor dem Phasentransfer in einer wässrigen Lösung (rechts) und nach dem Phasentransfer in Isooktan (links)

Die Synthese wurde in Anlehnung an die 2004 gezeigte Arbeit von Wang und Gu^[84] und den 2008 veröffentlichten Arbeit von Kim *et al.*^[83] durchgeführt. Das in diesen Veröffentlichungen gezeigte Verhältnis von Reduktionsmittel, Silbernitrat und Tensid [16:4:1] ergab dauerhaft stabilisierte Partikel (Abbildung 4-1). Im Gegensatz dazu wurde statt Natriumborhydrid jedoch Citrat als Reduktionsmittel verwendet, so dass die Reduktion bei 100 °C unter Rückfluss geschah. Im Detail wurde eine Silbernitratlösung, die eine entsprechende Menge SDS enthielt, unter Rückfluss erhitzt und das Citrat durch schnelles Eintropfen hinzugegeben. Nach 10 min entstand eine bräunlich gefärbte Lösung der mit SDS funktionalisierten Nanopartikel. Die Konzentration an Silbernitrat wurde während der Synthese zwischen 0,4 mM und 16 mM variiert, höhere Konzentrationen führten zu weniger stabilen Partikeln mit einem größeren Durchmesser. In der Standardsynthese wurden Endkonzentrationen von 4 mM Citrat, 1 mM Silbernitrat und 0,25 mM SDS eingesetzt. Ein typisches Reaktionsvolumen betrug 100 ml. Die Eigenschaften der entstandenen Partikel konnten mittels dynamischer Lichtstreuung untersucht werden (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3 Eigenschaften der hydrophoben Silbernanopartikel (h-AgNP) im Vergleich mit nicht funktionalisierten Nanopartikeln (AgNP) aus der dynamischen Lichtstreuung

Nanopartikel	d_h / nm	PDI	ζ -Potential / mV
AgNP	$21,0 \pm 7,6$	$0,28 \pm 0,01$	-36 ± 3
h-AgNP	$49,1 \pm 7,3$	$0,29 \pm 0,06$	-24 ± 4

Der hydrodynamische Durchmesser d_h der nicht funktionalisierten Silberpartikel beträgt im Durchschnitt 21 nm. Dieser Wert wird von den funktionalisierten Partikeln mit 49,1 nm deutlich übertroffen. Im Vergleich mit Literaturdaten bewegen sich diese Größen im üblichen

Rahmen^[109]. Der signifikante Unterschied zwischen beiden Partikelarten lässt sich nicht durch die Anlagerung der nur etwa 1,5 nm langen SDS Moleküle auf der Oberfläche erklären. Das Vorhandensein der Amphiphile in der Reaktionslösung verändert offensichtlich die Partikelbildung.

Der Polydispersitätsindex zeigt in beiden Fällen mit Werten knapp unter 0,3 eine breite Verteilung an. Dies ist aufgrund der wenig kontrollierten Bedingungen bei der Mischung der Komponenten zu erwarten, dennoch war die Analyse der Lichtstreudaten problemlos möglich.

Das ζ -Potential ist in beiden Fällen durch die Reduktion und Stabilisierung mit Citrat negativ^[110]. Die negativeren Werte von AgNP deuten auf eine elektrostatische Stabilisierung hin, in der Regel ist jedoch eine Kombination aus sterischen und elektrostatischen Effekten für eine dauerhafte Stabilisierung verantwortlich. Die ebenfalls über Monate stabilen funktionalisierten Nanopartikel h-AgNP bestätigen dies. Trotz des ζ -Potentials von -24 mV ist keine verringerte Stabilität messbar. Ein Beitrag der SDS-Moleküle zu einer sterischen Stabilisierung ist durchaus wahrscheinlich.

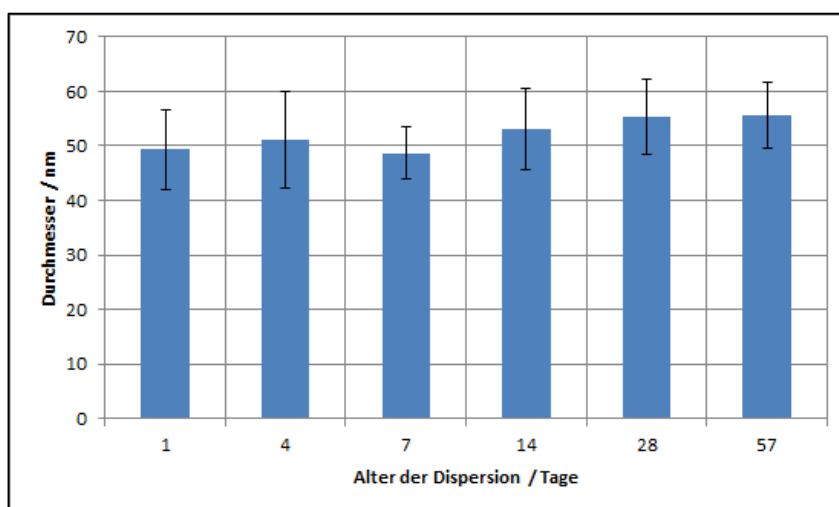


Abbildung 4-2 Aus Lichtstreudaten ermittelter mittlerer Durchmesser d_h der h-AgNP über einen Zeitraum von acht Wochen

Über mehrere Monate wurde die Stabilität mittels dynamischer Lichtstreuung analysiert (Abbildung 4-2). Im wässrigen Milieu zeigten die Partikel keine Tendenz zur Aggregation. Der hydrodynamische Durchmesser blieb über den untersuchten Zeitraum nahezu konstant, allerdings führte die Dichtedifferenz nach wenigen Wochen zu einer reversiblen Anreicherung der Partikel am Boden des Gefäßes. Durch einfaches Schwenken der Lösung war es möglich, den homogenen kolloidalen Zustand wieder herzustellen.

Als Folge der Funktionalisierung ist es möglich, die Partikel aus der wässrigen Phase in die organische Phase zu übertragen (Abbildung 4-1). Dies geschieht durch die Zugabe eines Salzes, zum Beispiel Natriumchlorid, welches die Löslichkeit der Partikel in der wässrigen Phase beeinflusst. In einer Konzentrationsreihe konnte die notwendige Elektrolytkonzentration für Natriumchlorid auf 100 mM festgelegt werden. Wird die Konzentration auf über 250 mM erhöht, kommt es schnell zur Destabilisierung der Dispersion. Die Debye-Länge der geladenen Partikel wird durch die erhöhte Elektrolytkonzentration verringert und der Kontaktwinkel an der Grenzfläche ändert sich^[111]. Im Verlauf der Forschungsarbeit sollte gezeigt werden, welchen Einfluss die funktionalisierten Partikel auf die Stabilität der Grenzfläche und der Emulsionen haben. Außerdem ermöglicht die starke Färbung der Partikel den Einsatz als Farbstoff für Freisetzungsversuche in Vesikeln und Doppelemulsionen.

4.1.4 Organische Medien

Die Ausbildung einer Phasengrenze bedingt die Verwendung von schwerlöslichen organischen Lösungsmitteln. Die Eigenschaften von Isooktan mit einer geringen Viskosität von 0,5 mPas und der geringen Wasserlöslichkeit eignen sich für die Ausbildung von Emulsionen. Die Dichtedifferenz von etwa 0,3 g/cm³ ist, für die in Kapitel 4.5 verwendeten Phasentransfermethoden von Nutzen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4 Tabellarische Auflistung der Eigenschaften von Isooktan und Dodecan

Eigenschaften	Isooktan (2,2,4-Trimethylpentan)	Dodecan
Dichte	0,690 g/cm ³	0,751 g/cm ³
Viskosität	0,50 mPa s	1,34 mPa s
Wasserlöslichkeit	0,56 mg/l	0,0037 mg/l

Neben Isooktan wurde auch das in der Promotionsarbeit von Frau Dr. Schmitte eingeführte Dodecan verwendet. Dodecan besitzt ähnliche Lösungseigenschaften wie Isooktan, zeichnet sich aber durch eine höhere Viskosität von 1,34 mPas und Dichte von 0,751 g/cm³ aus. Zudem können prinzipiell auch biokompatible Öle wie Olivenöl, Sonnenblumenkernöl oder Rapsöl verwendet werden. Durch die komplexen und wenig reproduzierbaren Eigenschaften wurden diese jedoch nur für den Nachweis der Tauglichkeit für den Phasentransfer eingesetzt.

4.1.5 Darstellung der Stoffsysteme

Im Wesentlichen wurden vier wässrige Phasen eingesetzt (Kap. 4.1.2 und 4.1.3) und deren Auswirkungen auf die Eigenschaften der Grenzflächen untersucht. Die Zusammensetzungen dieser Phasen sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5 Übersicht über die Zusammensetzung der verwendeten wässrigen Phasen

Wässriges Medium	Abkürzung	Zusammensetzung
Wasser	H ₂ O	Bidest. Wasser
PBS-Puffer	PBS	137 mM Natriumchlorid, 2,7 mM Kaliumchlorid, 8 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 1,5 mM Kaliumdihydrogenphosphat
SDS in PBS-Puffer	PBS SDS	137 mM Natriumchlorid, 2,7 mM Kaliumchlorid, 8 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 1,5 mM Kaliumdihydrogenphosphat, 0,1 mM Natriumdodecylsulfat
h-AgNP in PBS-Puffer	h-AgNP	Funktionalisierte Nanopartikel (Ausgangskonzentration in der Synthese: 4 mM Natriumcitrat, 1 mM Silbernitrat, 0,25 mM SDS) in PBS-Puffer

Zum Zweck der übersichtlichen Darstellung der untersuchten Stoffsysteme wurden diese Farben zugeordnet. Dieser vereinheitlichte Leitfaden ist in Tabelle 4-6 zusammengefasst. Jede Farbe steht für eine Kombination von einer organischen Phase mit einer wässrigen Phase.

Tabelle 4-6 Übersicht der verwendeten Stoffsysteme und der zugeordneten Farben

Isooktan	Wässrige Phase	Farbe
Kein Zusatz	H ₂ O	Schwarz
	PBS	Cyan
	PBS SDS	Magenta
	h-AgNP	Gelb
Span80	H ₂ O	Rot
	PBS	Dunkelgelb
	PBS SDS	Marineblau
	h-AgNP	Lila
Brij72	H ₂ O	Blau
	PBS	Braun
	PBS SDS	Cyan dunkel
	h-AgNP	Oliv
Lecithin	H ₂ O	Orange
	PBS	Pink
	PBS SDS	Grau
	h-AgNP	Dunkelgrau

4.2 Schwerlösliche Monoschichten und Oberflächenpotentiale

Eine wichtige Voraussetzung für den Phasentransferprozess ist eine homogene Verteilung von Amphiphilen in der Grenzschicht, wie sie zum Beispiel bei einem Spreitvorgang entstehen kann. Der spezielle molekulare Aufbau vieler amphiphiler Substanzen stabilisiert die Emulsionstropfen nach dem Phasentransfer (siehe Kapitel 4.5). Das Spreiten von grenzflächenaktiven Substanzen auf der Wasseroberfläche ermöglicht die Untersuchung der Filmhomogenität und der Löslichkeit in wässrigen Substraten.

Es ist bekannt, dass sowohl Phospholipide als auch zahlreiche Tenside auf wässrigen Phasen einen positiven Spreitungsdruck besitzen^[15]. Während wasserunlösliche Phospholipide bis zu dem Filmkollaps klassische Monofilme ausbilden, kommt es bei Tensiden zu verschiedenen Prozessen, wie einer Aggregatbildung in der Subphase. Die Ionenstärke und die Zusammensetzung der Subphase verändern das Verhalten der Moleküle an der Grenzfläche.

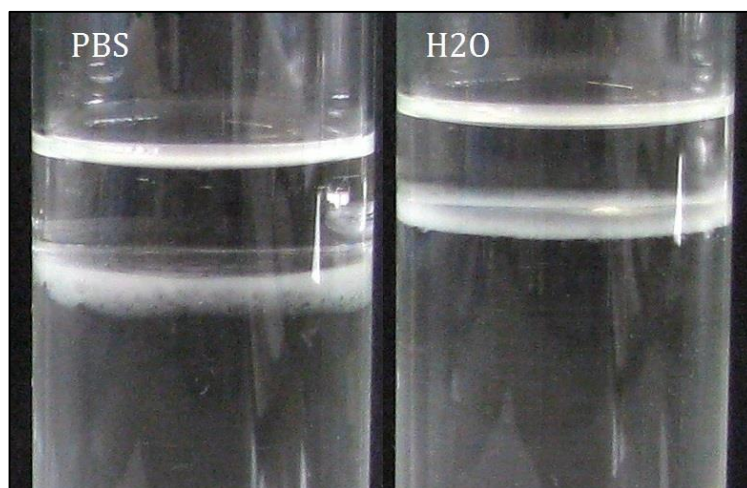


Abbildung 4-3 Vergleich der Stabilität einer aufräumenden Emulsion an der Grenzfläche zwischen organischer (10 mmol/l Span80 in Dodecan) und wässriger Phase (PBS-Puffer)

Neben reinem Wasser wurde auch eine salzhaltige Pufferlösung (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 1,5 mM KH₂PO₄) eingesetzt, die einen für viele biologische Zellen isotonen Salzgehalt besitzt. Die Ionen in der Pufferlösung haben mehrere Effekte auf die Grenzfläche. Zum einen werden Aggregate wie zum Beispiel Vesikel in ihrer Form beeinflusst und stabilisiert, zum anderen ändert sich die Debye-Länge der geladenen Schicht^[105,112,113]. Dies führt, wie in Abbildung 4-3 erkennbar, in einigen Fällen zu einer deutlichen Stabilisierung der Emulsion an der Grenzfläche. Außerdem wird das Ausfallen der grenzflächenaktiven Substanzen vermindert. Die dargestellten Emulsionen wurden hergestellt, indem die jeweilige wässrige Phase mit einem Flüssigkeitsstrahl durch die Öl/Wasser-Grenzfläche gedrückt wurde. Eine geringe Menge der organischen Phase wird

während dieses Prozesses mitgerissen und sorgt für das Aufräumen der Emulsion (siehe Kapitel 4.5.3). Die Dicke der Schicht ist ein Indikator für die Stabilität der Emulsionstropfen an der Grenzfläche. Sowohl die höhere Stabilität als auch die weniger starke Eintrübung sind auf den positiven Einfluss der Pufferlösung zurückzuführen.

4.2.1 Monoschichten

Der Vergleich der Monofilm-Eigenschaften kann anhand von Messungen am Langmuir-Trog verdeutlicht werden. Das Verhalten an einer Grenzfläche aus hydrophiler und hydrophober Substanz wird hier anhand der Luft-Wasser-Grenzfläche nachvollzogen. Zusätzlich zu dem Oberflächendruck, der zu einem gewissen Grad Aufschluss über die Löslichkeit der Tenside in der Subphase gibt, wurde das Oberflächenpotential aufgezeichnet und die Morphologie der Filmschicht über Brewsterwinkelmikroskopie (BAM) aufgezeichnet.

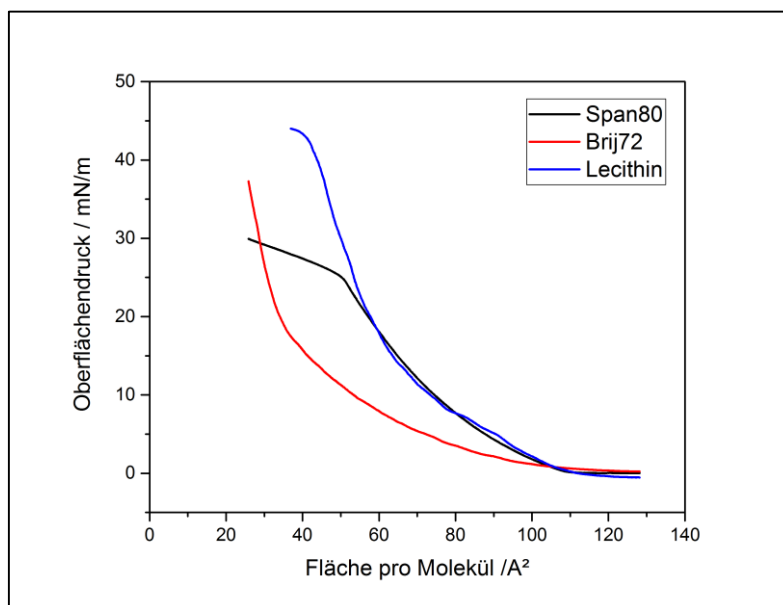


Abbildung 4-4 π/A -Isotherme von Lecithin, Span80 und Brij72 auf einer reinen Wasseroberfläche

Die drei untersuchten Amphiphile Span80, Brij72 und Lecithin bilden, wie in der Abbildung 4-4 zu sehen, Monoschichten aus, die zu einem gewissen Grad komprimierbar sind. Der Druck steigt im Verlauf der Kompression durch die Zunahme der Wechselwirkungen zwischen den Molekülen exponentiell an. Der Anstieg des Drucks ist im Falle von Lecithin steiler als bei Brij72 und der Kollapsunkt liegt mit ca. 40 mN/m höher. Die unterschiedlichen Verläufe können durch den molekularen Aufbau erklärt werden. Im Unterschied zu der nichtionischen Kopfgruppe aus einer Reihe von Oxyethylengruppen von Brij72 besitzen Phosphatidylcholine eine amphotere Kopfgruppe und zwei aliphatische

Ketten. Die lange, nichtionische Kopfgruppe nimmt auf der Wasseroberfläche vermutlich zusätzlichen Platz ein, so dass die *lift-off*-Fläche bereits früher auftritt. Die einzelne aliphatische C18-Kette erklärt den geringeren minimalen Platzbedarf von Brij72 (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7 Minimaler Platzbedarf der Kopfgruppe aus Literaturwerten und aus Messdaten extrapolierte Werte

Platzbedarf Kopfgruppe / nm ²	Span80	Brij72	Lecithin (Soja)
Literatur	0,46	-	0,781
Gemessene Werte	0,68	0,42	0,745

Die Span80-Isotherme zeigt bei einem Druck von ca. 25 mN/m einen diskontinuierlichen Verlauf der Steigung. Üblicherweise ist solch ein Punkt der Kollaspunkt an dem es zum Bruch der Monolage und der Ausbildung von Multischichten kommt. Allerdings steigt der Druck in diesem Fall mit einer geringeren Steigung weiter an. Dieser Verlauf ist unüblich (siehe Kapitel 2.1.2) und deutet auf eine Neuordnung oder eine Löslichkeit in der Subphase hin. Der Vergleich mit einem Literaturwert des Platzbedarfs von Span80 einer Öl/Wasser-Grenzfläche, der bei 0,46 nm² liegt, bestätigt diese Vermutung^[14].

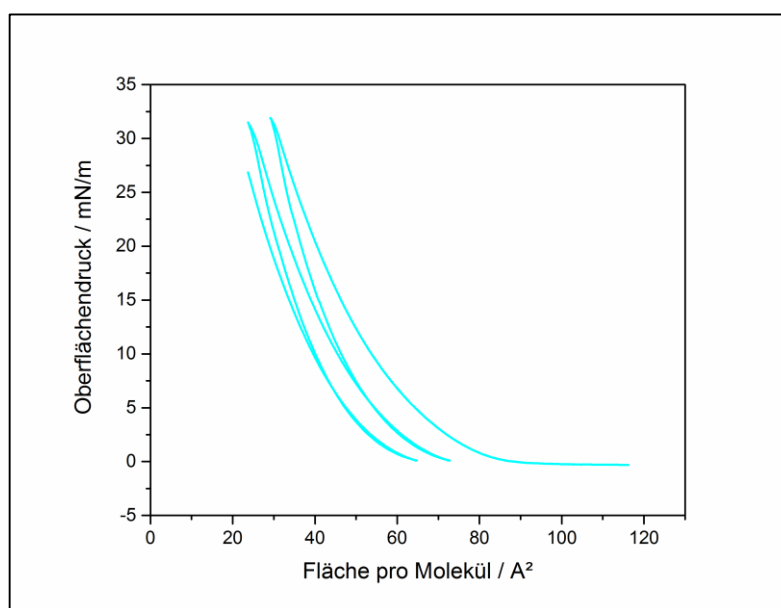


Abbildung 4-5 Drei Zyklen einer π/A -Isotherme von Span80 auf einer PBS-Pufferlösung

Die Löslichkeit bzw. Multischichtbildung kann mittels Hysterese nachgewiesen werden (Abbildung 4-5). Demnach ist bei einem zweiten Zyklus ein Teil der Moleküle nicht mehr an der Oberfläche in der Monoschicht. Der Platzbedarf der Moleküle an der Oberfläche ist somit nicht akkurat zu bestimmen. Sowohl Brij72 als auch Lecithin zeigen dieses Verhalten nicht.

Die Morphologie der Schichten variiert mit der Grenzflächenkonzentration und ist über die BAM darstellbar. Die Abbildung 4-6 stellt die Reflektionen der Wasseroberfläche bei verschiedenen Oberflächenbelegungsgraden dar. Zu Beginn, bei 0 mN/m, sind keine hellen Bereiche zu sehen. Bereits bei einem Druck von 4,3 mN/m sind kleine helle Punkte erkennbar, welche kondensierten oder leicht erhöhten Bereichen zugeordnet werden können, weil sie einen stärkeren Kontrast zu dem Hintergrund bieten. Die laterale Bewegungsgeschwindigkeit dieser Bereiche ist hoch, so dass von einer umgebenden Schicht mit einer hohen Flexibilität und einer geringeren Grenzflächenkonzentration ausgegangen werden kann. Auch der zunächst sehr dunkle Hintergrund wird mit steigendem Druck immer heller, was im Vergleich der oberen und unteren Bilder zu erkennen ist. Liegt der Druck in etwa im Bereich des Kollaspunkts, sind die weißen Filmbereiche in großer Zahl über den gesamten Beobachtungsbereich verteilt.

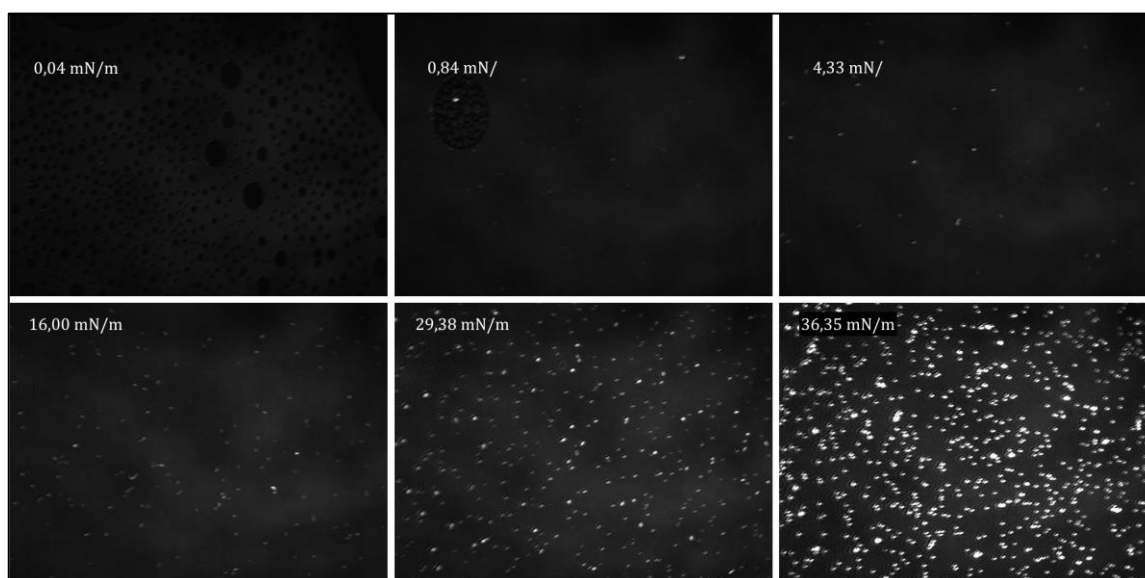


Abbildung 4-6 Aufnahmen eines Brewsterwinkelmikroskops von Span80 auf einer reinen Wasseroberfläche bei steigendem Oberflächendruck

Demnach ist insgesamt von einem homogenen Film auf der Oberfläche auszugehen, der kleine Erhöhungen enthält, die auch schon bei geringen Drücken auftreten^[115]. Das vermehrte Auftreten dieser Bereiche kann das Abknicken der Steigung in der π/A -Isotherme hervorrufen. Die Ausbildung von Multischichten sorgt durch die stärkere Änderung des Brechungsindex für einen solch hohen Kontrast.

Zusätzlich zur reinen Wasserphase wurde eine salzhaltige Pufferlösung (PBS-Puffer) eingesetzt, die, wie bereits erläutert, Aggregate stabilisieren kann und einen merklichen Einfluss auf die Grenzschicht hat (Abbildung 4-19). Außerdem wurde durch die Zugabe eines zweiten wasserlöslichen Tensids (SDS) eine Schicht aus zwei Amphiphilen an der Grenzfläche

aufgebaut, die das Potential hat Doppalemulsionen zu stabilisieren. Die Unterschiede zur reinen Wasserphase sind in Abbildung 4-7 dargestellt.

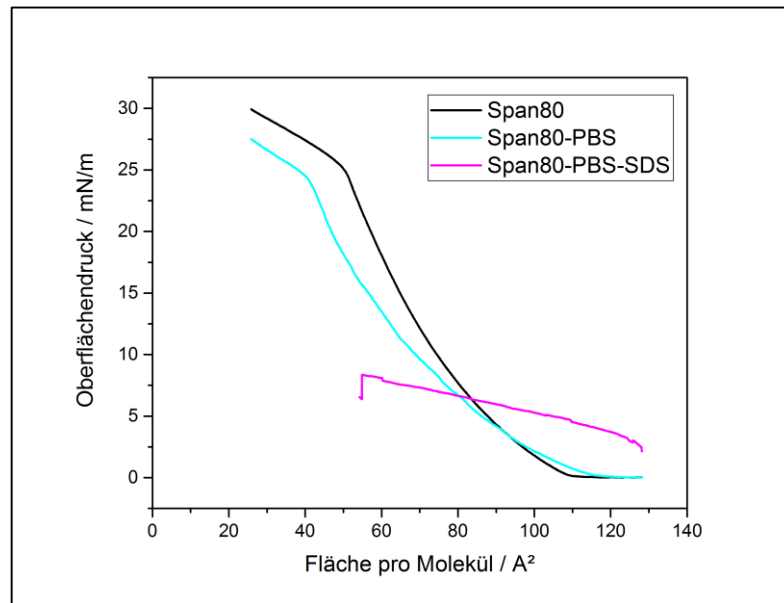


Abbildung 4-7 π/A -Isotherme von Span80 auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS)

Die Pufferlösung zeigt oberhalb von einem Oberflächendruck von 5 mN/m eine leicht verringerte Steigung der Isotherme und somit einen verringerten Platzbedarf. Dies kann durch eine geringere Debye-Länge in Folge der höheren Elektrolytkonzentration erklärt werden. Im Gegensatz dazu führt die geringe SDS-Konzentration zu einem komplett anderen Verlauf der Isotherme. Die Span80-Moleküle bilden offensichtlich keinen stabilen Film an der Oberfläche und werden schon bei geringen Oberflächenkonzentrationen in die Subphase gedrückt. Vermutlich kommt es dort zu einer Aggregation in Form einer Mizellbildung. Die Brewsterwinkelmikroskopie zeigt dies anhand der Morphologie der Langmuir-Blodgett-Schicht (Abbildung 4-8).

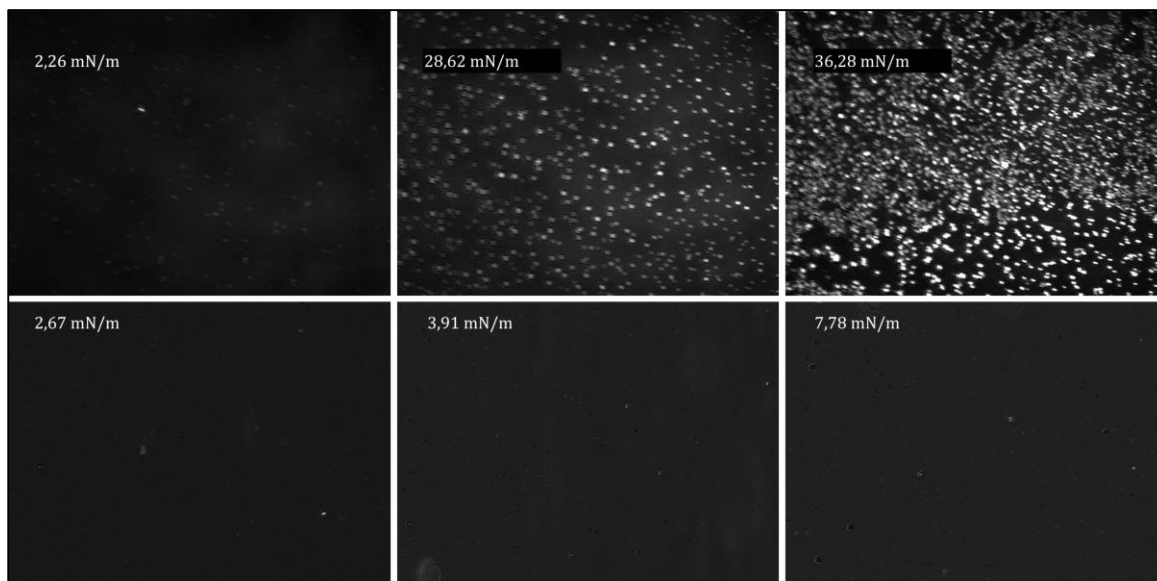


Abbildung 4-8 Aufnahmen von Span80 aus einem Brewsterwinkelmikroskop auf PBS-Puffer (oben) und PBS-Puffer mit 0,1 mM SDS (unten) bei variierendem Oberflächendruck

Die Unterschiede zwischen dem reinen Wasser und der PBS-Lösung als Subphase fallen minimal aus. In beiden Fällen treten zahlreiche helle Bereiche bei hohem Oberflächendruck auf. Da die Aufnahmen immer nur einen kleinen, etwa 700 μm breiten Ausschnitt der Oberfläche zeigen, sind die Unterschiede vernachlässigbar. Die Anwesenheit von SDS in einer geringen Konzentration in der Subphase führt hingegen zu einer starken Veränderung. Es sind kaum noch helle Bereiche auf der Oberfläche zu erkennen, was in Übereinstimmung mit dem Verlauf der Isotherme gebracht werden kann.

Das zweite nichtionische Tensid (Brij72) bildet stabilere Schichten als Span80 aus und die Strukturen besitzen ein anderes Erscheinungsbild (Abbildung 4-9). Nachdem zu Beginn der Filmkompression vereinzelt helle Strukturen auftreten, ist ab einem Druck von 10 mN/m ein flexibler kondensierter Film zu sehen, der durch dunkle runde Stellen unterbrochen wird. Diese Bereiche stellen weniger kondensierte Stellen im Monofilm dar. In den dunklen Stellen sind teilweise kleine helle Bereiche erkennbar. Die dunklen Bereiche werden ab einem Oberflächendruck von ca. 22 mN/m heller, bis sie schließlich kaum noch auftreten. Besonders kontrastreiche Regionen, wie im Fall von Span80 sind nicht auszumachen. Dies spricht gegen die Ausbildung von Multischichten.

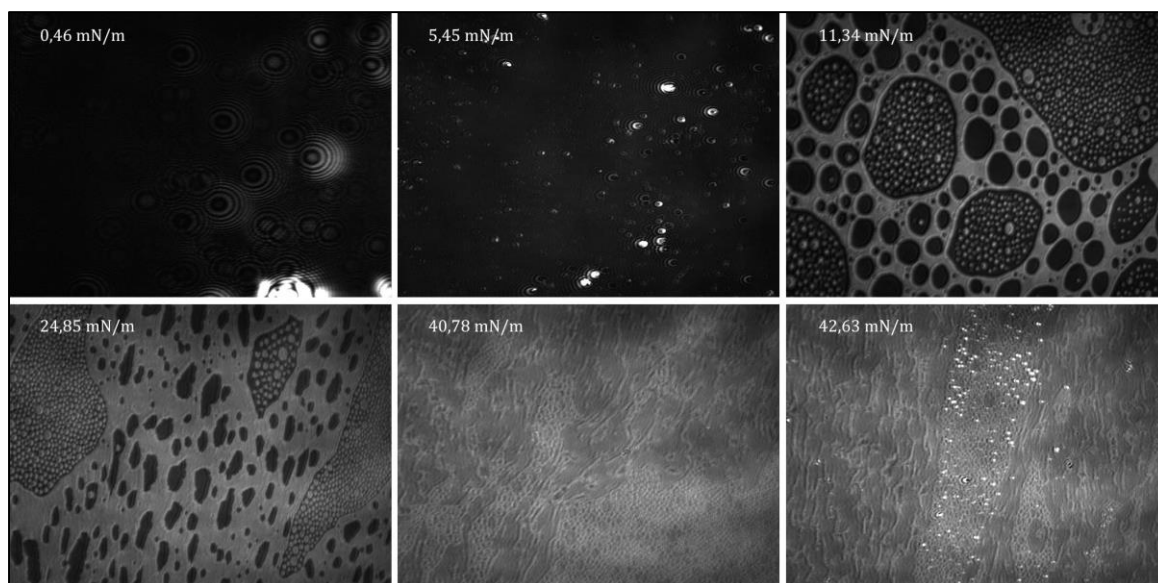


Abbildung 4-9 BAM-Aufnahme eines Brij72-Films auf einer reinen Wasseroberfläche bei steigendem Oberflächendruck

Der Einfluss der Subphase auf die Eigenschaften der Brij72-Monoschicht kann in der Abbildung 4-10 nachvollzogen werden. Der Verlauf der Isothermen ändert sich mit der Ionenstärke, vergleichbar mit dem Verlauf der Span80-Isothermen. Die Salzlösung führt zu einem etwas geringeren Platzbedarf der Moleküle an der Oberfläche. Allerdings liegt der Kollaspunkt in den drei durchgeführten Messungen niedriger (15-20 mN/m). Demzufolge hat der Puffer einen destabilisierenden Effekt auf die nichtionischen Tenside an der Grenzfläche oder es findet eine Aggregatbildung statt. Das wasserlösliche Tensid SDS verhindert auch hier die Ausbildung eines stabilen Films auf der Grenzfläche.

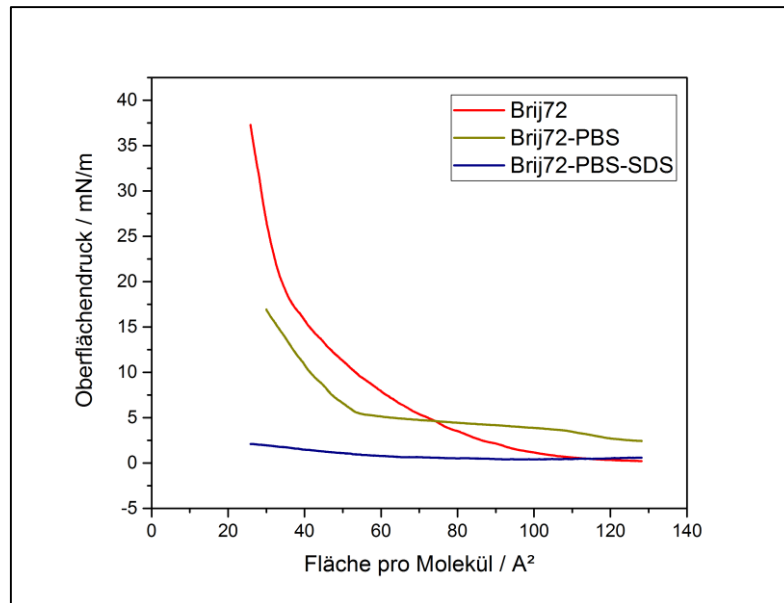


Abbildung 4-10 π/A -Isotherme von Brij72 auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS)

Diese Änderungen sind auch unter Brewster-Bedingungen auf der Oberfläche eindeutig sichtbar. Die Eigenschaften des Films unterscheiden sich deutlich von den in Abbildung 4-9 zu sehenden Formationen. Die hellen Punkte sind vereinzelt auf der Oberfläche verteilt und es treten keine durchgängigen hellen Bereiche auf (Abbildung 4-11).

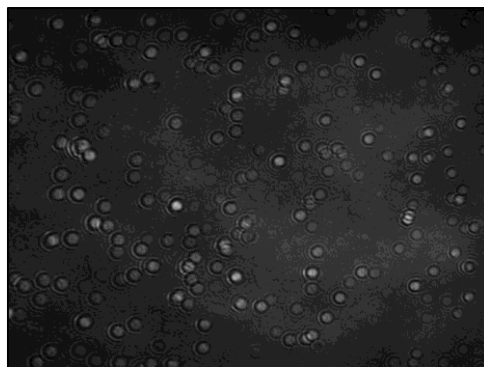


Abbildung 4-11 BAM-Aufnahme eines Brij72-Films auf PBS-Puffer bei einem Oberflächendruck von 17 mN/m

Lecithin bildet bekanntermaßen an Grenzflächen stabile Filme aus. Im Gegensatz zu den nichtionischen Tensiden, mit einem Packungsparameter der zur Ausbildung von Mizellen führt, besitzt der Packungsparameter von Lecithin einen Wert der lamellare Phasen begünstigt. Da Lecithin eine Mischung unterschiedlicher Phosphatidylcholins ist, entspricht die Form der Isotherme nicht der eines einzelnen Phosphatidylcholins, sondern einem gemittelten Verlauf (Abbildung 4-12).

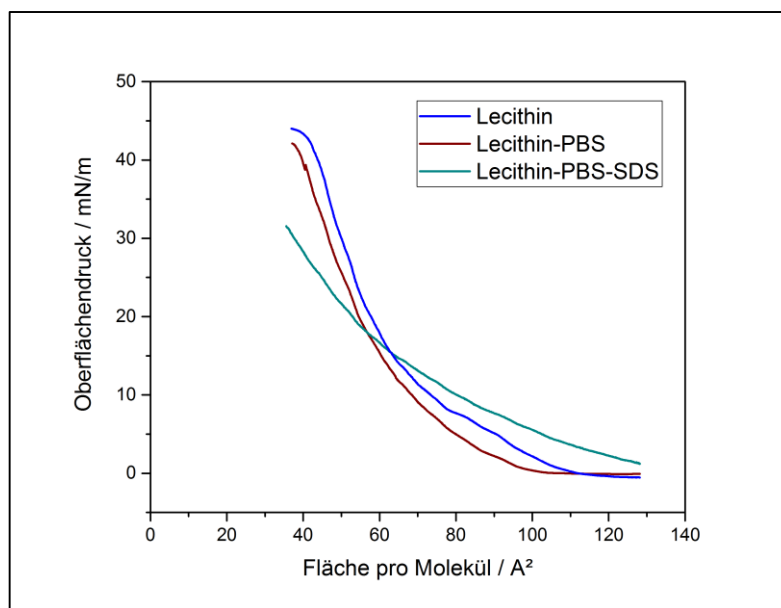


Abbildung 4-12 π/A -Isotherme von Lecithin auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS)

Die unterschiedlichen Subphasen haben insgesamt deutlich weniger Einfluss auf den Verlauf der Isotherme. Die Isotherme auf dem PBS-Puffer verläuft nahezu parallel zu der Isotherme auf der reinen Wasseroberfläche. Auch der Zusatz von SDS-Molekülen in die Subphase behindert die Ausbildung eines Grenzflächenfilms nicht komplett. Die Steigung verringert sich dennoch und der Kollapspunkt liegt 10 mN/m niedriger als bei den anderen Subphasen.

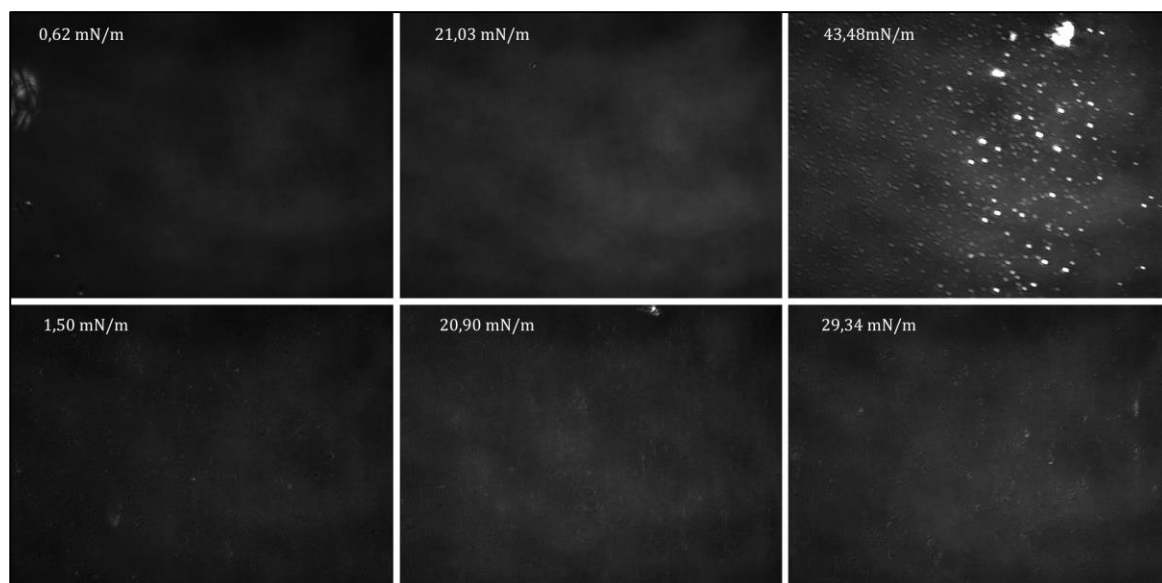


Abbildung 4-13 BAM-Aufnahme eines Lecithin-Films auf einer reinen Wasseroberfläche (oben) und PBS-Pufferlösung (unten) bei steigendem Oberflächendruck

Die Brewsterwinkelmikroskopie zeigt auch in diesem Fall eine homogene Schicht auf der Oberfläche (Abbildung 4-13). Die Unterschiede bei steigendem Oberflächendruck beschränken sich auf heller werdendes Beobachtungsfeld. Die etwa 10% Lecithin-Nebenbestandteilen, z.B. Proteine und andere Zellbestandteile, führen nicht zu sichtbaren Aggregaten oder Schlieren. Steigt der Druck über 20 mN/m an, werden kleine helle Strukturen sichtbar. Im stark kondensierten Bereich heben sich diese besonders gut ab und können mit einer nicht idealen Mischbarkeit der Komponenten erklärt werden^[116]. Außerdem ist es möglich, dass die Nebenbestandteile im Bereich hoher Drücke zur der Ausbildung einer dreidimensionalen Struktur beitragen^[117].

4.2.2 Oberflächenpotential der Monoschichten

Das Oberflächenpotential wurde parallel zu den Messungen am Langmuir-Trog aufgezeichnet und liefert Informationen über die relative Änderung des Dipolmoments der Grenzfläche. Dieses wird über einen Schwingplattenkondensator aufgezeichnet und gibt Auskunft über die Änderung durch den Oberflächenfilm im Vergleich zur reinen Wasseroberfläche. Die Orientierung der amphiphilen Moleküle an der Grenzfläche ist ein wichtiger Faktor für die Ausprägung des Dipolmoments. Zusätzlich spielt die Hydratation bzw. die Ionenanlagerung an der Kopfgruppe eine Rolle.

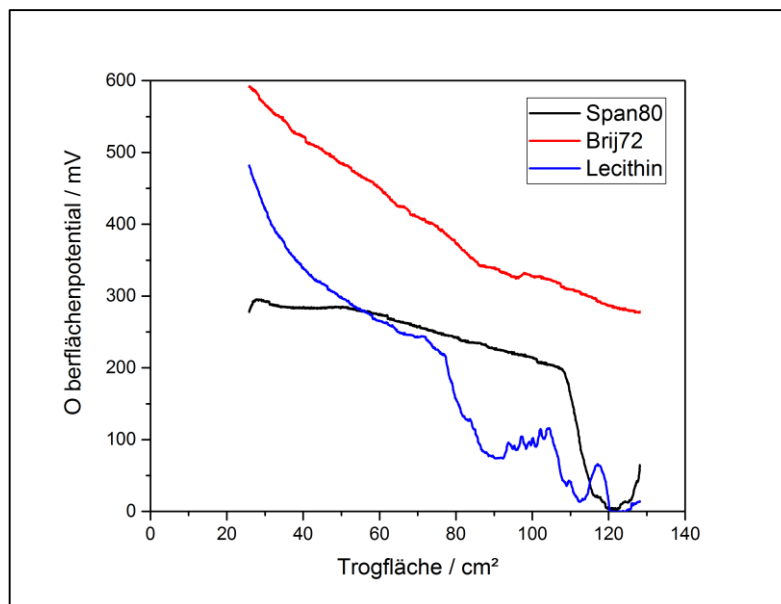


Abbildung 4-14 Oberflächenpotentialverläufe von Span80, Brij72 und Lecithin auf einer reinen Wasseroberfläche

In Abbildung 4-14 ist zu sehen, dass die Potentialänderungen durch die Tenside unterschiedlich stark ausfallen. Während das nichtionische Tensid Span80 mit etwa 300 mV den geringsten Potentialanstieg hervorruft, steigt das Potential von Brij72 kontinuierlich auf deutlich höhere Werte von etwa 600 mV an. Diese Diskrepanz ist bemerkenswert, da es sich bei Brij72 ebenfalls um ein ungeladenes Tensid handelt. Als Ursache kann die Löslichkeit des Span80-Moleküls und die Doppelbindung in der Stearatkette gesehen werden, die eine dicht gepackte Ordnung auf der Oberfläche unterbindet. Die Potentialänderung von Lecithin beinhaltet einen sprunghaften Anstieg auf etwa 250 mV und durch die zunehmende Ordnung der hydrophoben Ketten ein weiteres kontinuierliches Ansteigen. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die von den Isothermen bekannten Resultate. Insbesondere der Verlauf des Potentialanstiegs von Span80 spiegelt durch den Anstieg des Potentials bei geringem Oberflächendruck den hohen Kompressionsgrad wieder. Durch die fortlaufende Kompression kommt es zu keiner weiteren Verdichtung sondern zur Aggregatbildung in der Subphase.

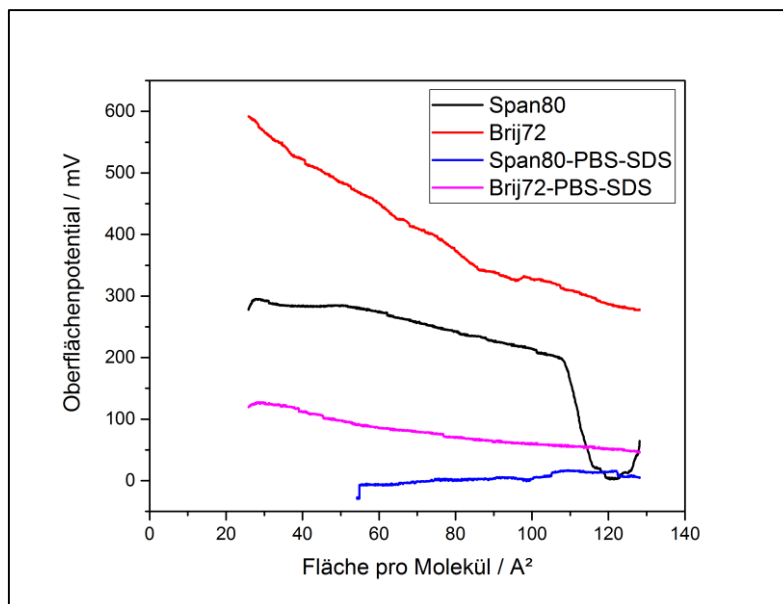


Abbildung 4-15 Oberflächenpotentialverläufe von Span80 und Brij72 auf einer reinen Wasseroberfläche und einer PBS-Pufferlösung mit 0,1 mM SDS

Die Wirkung von SDS in der Subphase kann anhand der Potentialänderungen eines Span80- und Brij72-Films nachvollzogen werden (Abbildung 4-15). Befindet sich das SDS in der Subphase, kommt es zu signifikant niedrigeren Potentialanstiegen. Dies lässt auf eine geringere Grenzflächenkonzentration schließen. Demnach ist die Aggregation zum Beispiel in Form von Mizellen die wahrscheinlichste Ursache für die geringe Stabilität der Isothermen.

4.2.3 Funktionalisierte Nanopartikel auf der Wasseroberfläche

Partikel können auf Wasseroberflächen stabile Schichten ausbilden, die in Kombination mit amphiphilen Molekülen elastische Eigenschaften zeigen^[118]. Kommt es zu der Ausbildung einer Partikelschicht auf der Wasseroberfläche, sollte dies zu einer Änderung des Oberflächendrucks führen. Die synthetisierten Nanopartikel (Kapitel 4.1.3) wurden zu diesem Zweck in ihrer wässrigen Lösung auf die Wasseroberfläche aufgetropft. Die Konzentration der Partikel in der Lösung ist nicht bekannt, als Vergleichswert dient die Konzentration des Silbernitrats in der Ausgangslösung (4 mmol/l). Als Referenzmessungen wird eine SDS-Lösung mit der Ausgangskonzentration von (0,1 mmol/l) herangezogen, die in vergleichbarer Weise auf die Oberfläche getropft wurde (Abbildung 4-16). Hier zeigt sich selbst bei vierfach höherer Konzentration kein Anstieg des Drucks. Die zweite Referenzmessung mit nicht funktionalisierten Partikeln ist ebenfalls nicht mit einem Anstieg des Drucks verbunden, so dass dieser auf die oberflächenfunktionalisierten Partikel zurückgeführt werden kann.

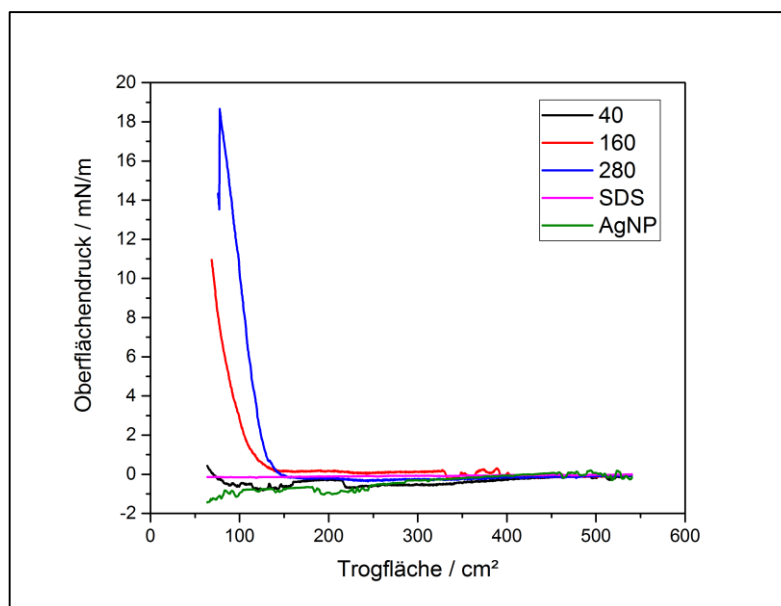


Abbildung 4-16 Kompression der hydrophoben Nanopartikel auf wässriger PBS-Pufferlösung. Die Kurven zeigen die aufgetropften Mengen in μl einer Nanopartikelösung die unter Standardbedingungen hergestellt wurde

Der Oberflächendruck zeigt durch das Auftropfen zunächst keine signifikante Veränderung. Auch nach der Zugabe von 280 μl ist kein Anstieg des Drucks feststellbar. Damit sich die Partikel nach dem Auftropfen verteilen können, wurde die Kompression erst nach einer Wartezeit von 30 min gestartet (Abbildung 4-16). Auffällig ist, dass der Oberflächendruck über den größten Teil der Isotherme nahezu konstant bleibt und erst im letzten Teil ein steiler Anstieg zu sehen ist. Dies steht im Gegensatz zu der Kompression von grenzflächenaktiven Molekülen. Die hohe Steigung der Kurve in diesem Bereich liefert die Erkenntnis, dass eine Kompression der Partikel an der Oberfläche nur in sehr geringem Maße möglich ist. Im Bereich des Anstiegs ist demnach von einer dichten Packung der durchschnittlich 50 nm großen Silberpartikel auszugehen. Durch das Vervielfachen der aufgetropften Menge (160 μl , 280 μl) beginnt der Anstieg des Oberflächendrucks bereits bei geringerer Kompression. Die Unterschiede der *lift-off*-Fläche sind allerdings für eine Steigerung um den Faktor sieben gering. Daher ist trotz der intensiven Färbung der Lösung von einer geringen Partikelkonzentration in der Lösung auszugehen. Ein weiterer Ansatz die Befunde zu erklären sind nicht einheitlich funktionalisierte Partikel, so dass ein Teil in die Wasserphase abtaucht. Untersuchungen zur Hysterese, die dies abschließend klären können wurden nicht durchgeführt. Eine Filmbildung konnte jedoch eindeutig nachgewiesen werden.

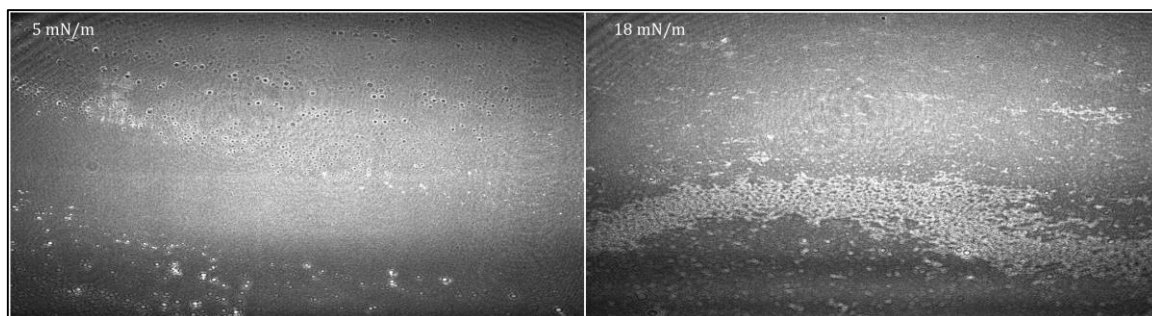


Abbildung 4-17 BAM-Aufnahme funktionalisierter Nanopartikel auf einer PBS-Pufferlösung bei einem Oberflächendruck von 5 und 18 mN/m

Die Bilder der Brewsterwinkelmikroskopie zeigen, dass die Partikel einen starken Kontrast zur dunklen Wasseroberfläche bieten (Abbildung 4-17). Die Morphologie des Films kann als inhomogen beschrieben werden. Ab einem Oberflächendruck von 5 mN/m bilden sich Aggregate aus, die sich mit steigendem Druck vergrößern.

Das Dipolmoment der Grenzfläche ändert sich in Folge der Verdichtung der Partikel (Abbildung 4-18). Der Anstieg des Potentials erfolgt parallel zum Anstieg des Oberflächendrucks bis zu einem Maximalwert von 100 mV bei einem Druck von etwa 7,5 mN/m. Der Potentialverlauf bei höherer Kompression war schwer reproduzierbar und zeigte starke Schwankungen. Diese können von den in den Brewsterwinkel-aufnahmen vorhandenen Inhomogenitäten des Partikelfilms stammen. Die Größe der Partikel, die Lage innerhalb der Oberfläche und die Wechselwirkungen mit den SDS-Molekülen sind hier ausschlaggebend. Es ist jedoch offensichtlich, dass die Änderung des Oberflächenpotentials im Vergleich zur Kompression von Tensiden und Lipiden geringer ausfällt. Ohne zusätzliche Untersuchungen, beispielsweise durch Messung der Röntgenreflektivität, ist eine genaue Aussage über die Anordnung der Partikel an der Grenzfläche und der Filmdichte nicht möglich.

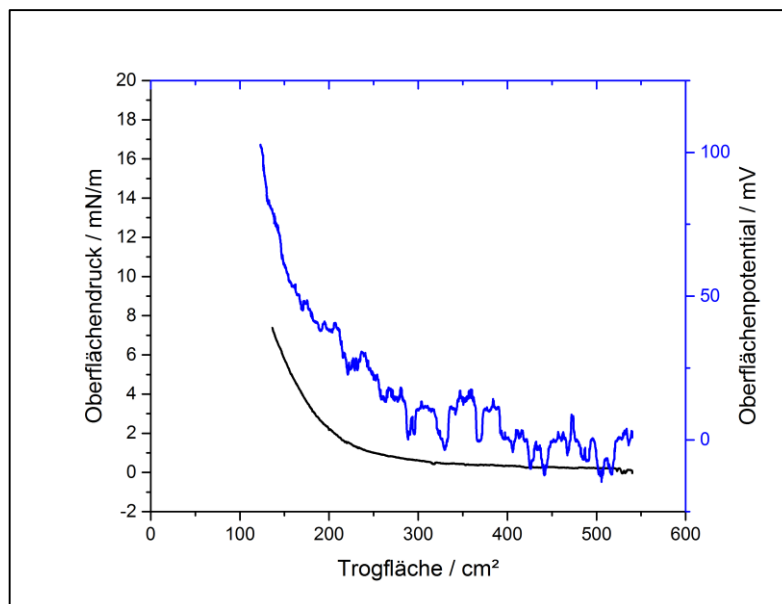


Abbildung 4-18 Kompression von 80 μ l der hydrophoben Nanopartikel auf wässriger PBS-Pufferlösung. Die Kurven zeigen den Oberflächendruck und das Potential der Nanopartikelschicht

4.3 Grenzflächenspannung und Adsorptionskinetik

Die Eigenschaften der Grenzfläche zu untersuchen ist unumgänglich für die Interpretation des makroskopischen Verhaltens auf molekularer Ebene. Die Konzentration der Komponenten bestimmt sowohl die Grenzflächenspannung als auch die Dehnelastizität. Zudem ist es wichtig die Konzentrationen so zu wählen, dass an der Grenzfläche die Löslichkeit der Komponenten nicht überschritten wird, wodurch eine der Komponenten ausfällt. Aus diesen Gründen wurden mehrere Konzentrationen im Hinblick auf die optimalen Versuchsbedingungen getestet. Sehr geringe Konzentrationen resultieren in einer unzureichenden Stabilität der entstehenden Vesikel bzw. Doppemulsionen und eine sehr hohe Konzentration erhöht die Viskosität sowie die Schichtdicke an der Grenzfläche.



Abbildung 4-19 Grenzflächen einer Span80-Lösung mit einer Konzentration von 10 mmol/l auf einer reinen Wasseroberfläche (links) und einer PBS-Pufferlösung (rechts) nach einer Zeit von 90 min

Das Ausfallen von Amphiphilen an der Grenzfläche ist ein Phänomen, welches für Lecithin bekannt ist^[119]. Es tritt auch auf, wenn die nichtionischen Tenside in der organischen Phase gelöst sind (Abbildung 4-19). Dieser zeitabhängige Effekt wird für die Herstellung von Kapseln aus Hydrogelen verwendet und führt zu einer festkörperartigen Schicht^[120]. Er ist für Lecithin noch stärker ausgeprägt (siehe Abbildung 8-1, Anhang). In der Abbildung 4-19 wird außerdem deutlich, dass die Ausbildung des Gels stark von dem Salzgehalt der wässrigen Phase abhängt. Die Trübung an der ebenen Grenzfläche einer Pufferlösung ist nach 90 min wesentlich geringer als in der reinen Wasserphase.

Einige im folgenden Abschnitt dargestellte Daten sind in Zusammenarbeit mit B.Sc. Simon Egger im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[121] entstanden. Die mit * gekennzeichneten Datenreihen enthalten Werte aus dieser Arbeit. Die Werte sind nicht einzeln dargestellt, sondern dienen der Ergänzung eigener Messreihen.

4.3.1 Tropfenkonturanalyse am hängenden Tropfen – Pendant Drop

Die Verformbarkeit der Grenzfläche wurde mittels Tensiometrie für die bereits beschriebenen Komponenten untersucht. Die Grenzflächenspannung wurde unter anderem mit einem Pendant-Drop-Tensiometer ermittelt. Ein Tropfen der wässrigen Phase wurde dafür in einem Reservoir der organischen Phase erzeugt und die Tropfenkontur aufgezeichnet. In Abhängigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit der Amphiphile und der Konzentration dieser ergibt sich eine zeitabhängige Änderung der Grenzflächenspannung, bis nahezu ein Gleichgewichtswert erreicht wird (Abbildung 4-20). Die Grenzflächenspannung der Substanzen wird hier von mehreren Faktoren beeinflusst wie dem Molekulargewicht und

der Reinheit. Wie bereits beschrieben besteht Lecithin aus einer Reihe unterschiedlicher Phosphatidylcholine und anderer Pflanzeninhaltsstoffe, wie Proteinen. Ein Gemisch ionischer und nichtionischer grenzflächenaktiver Substanzen besitzt zumeist einen niedrigeren Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung als eine reine Substanz^[122].

Zunächst einmal fällt auf, dass alle Werte unterhalb des Gleichgewichtswerts der Wasser/Isooktan-Grenzfläche von ca. 48 mN/m liegen (Abbildung 4-21). Dieser Wert sollte von der Messung an der PBS-Puffer/Isooktan-Grenzfläche annähernd erreicht werden. Der niedrigere, absinkende Verlauf kann nur durch Verunreinigungen des Isooktans verursacht werden. Um dies sicherzustellen wurde nachgewiesen, dass die Pufferlösung und auch das reine Wasser an der Wasser/Luft Grenzfläche nicht grenzflächenaktiv sind ($\gamma = 72,3$ mN/m). Zudem entstehen unterschiedliche Startpunkte der Messungen. Während die Grenzflächenspannung im Falle von Lecithin in Isooktan und reinem Lösungsmittel bei Werten oberhalb von 45 mN/m starten, liegt der Beginn der Messung von Span80 in Isooktan bei nur 36 mN/m. Dies wird durch zwei Effekte verursacht. Der Erste ist die Messaufbau bedingte Tatsache, dass sich bereits in der Kanüle eine kleine Wasser/Isooktan-Grenzfläche ausbildet, an die grenzflächenaktive Moleküle adsorbieren und somit Einfluss auf den Startwert haben. Der Zweite ist die Adsorption der Moleküle während der Tropfengenerierung. Die Herstellung des Tropfens dauert etwa eine Sekunde, in der die Moleküle in der Tropfenumgebung an die Grenzfläche diffundieren. Dieses Phänomen ist besonders stark, da die niedrige Grenzflächenkonzentration in diesem Zeitraum weit außerhalb des Gleichgewichtswerts liegt.

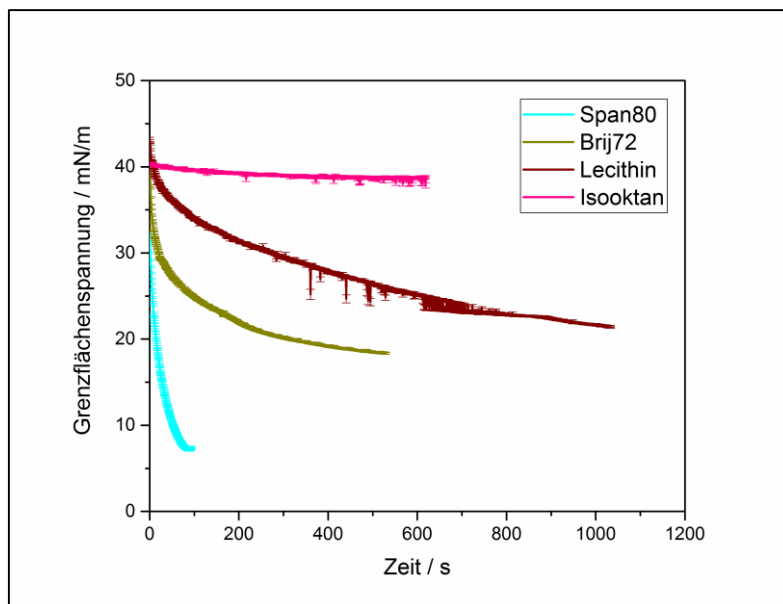


Abbildung 4-20 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche

Die Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit zwischen Span80, Brij72 und Lecithin bei identischer Konzentration (0,1 mmol/l) sind in der Abbildung 4-20 dargestellt. Span80 erreicht bereits nach 180 s eine Grenzflächenspannung von unter 5 mN/m und besetzt somit merklich schneller die Grenzfläche als die anderen Moleküle. Der Verlauf der Grenzflächenspannung sinkt für Brij72 langsamer ab und nimmt auch nach 1000 s noch Werte um 17 mN/m an. Dies kann auf das hohe mittlere Molekulargewicht von 1151 g/mol zurückgeführt werden. Die Lecithin-Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 790 g/mol diffundiert noch langsamer an die Grenzfläche. Auch nach über einer halben Stunde ist noch eine deutliche Abnahme der Grenzflächenspannung zu erkennen. Des Weiteren ist bekannt, dass die Ladungen, die sich durch die Ansammlung der Phospholipide an die Grenzfläche akkumulieren, eine schnelle Diffusion weiterer Moleküle durch die abstoßenden Effekte verhindern^[123]. Identische Messreihen, bei denen die Tropfen die alternativen wässrigen Phasen, SDS PBS und h-AgNP, enthalten, sind im Anhang dargestellt (Abbildung 8-2, Abbildung 8-3). Qualitativ entsprechen die Kurvenverläufe den hier gezeigten Ergebnissen. Die Adsorptionsgeschwindigkeit der drei Amphiphile stellt demnach den Haupteinflussfaktor dar.

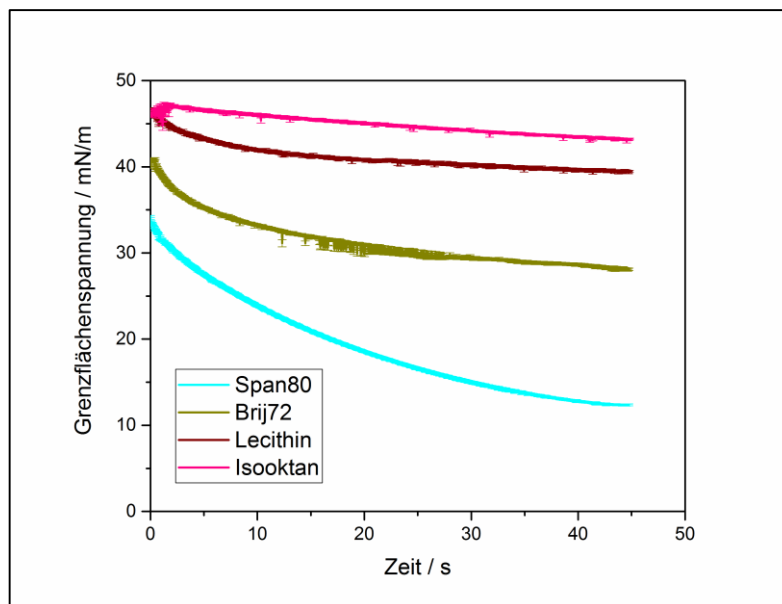


Abbildung 4-21 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45 s von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche

Nach der Theorie von Ward und Tordai^[28] ist für die Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der dynamischen Grenzflächenspannung die Kenntnis der Grenzflächenkonzentration notwendig (siehe Kapitel 2.1.2). Die vereinfachte Version der Gleichung (5) wurde verwendet, um den Diffusionskoeffizienten der Amphiphile näherungsweise zu bestimmen. Die Näherung gilt für kurze Adsorptionszeiten und berücksichtigt die Viskosität des Lösungsmittels nicht. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Adsorption an flüssige Grenzflächen mit geringen Abweichungen simuliert werden kann. Zur Ermittlung der Diffusionskoeffizienten werden daher die ersten 45 s betrachtet (Abbildung 4-22).

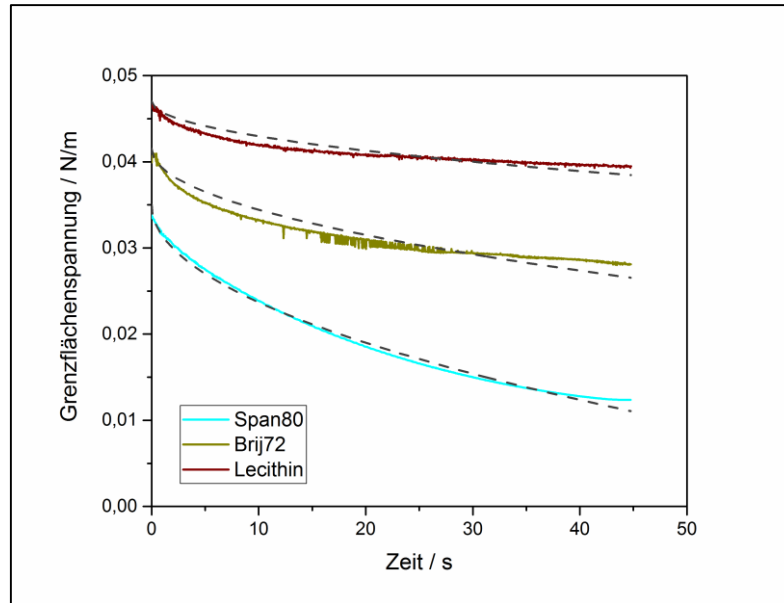


Abbildung 4-22 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45 s von Span80 (schwarz), Brij72 (rot) sowie Lecithin (blau) mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l an der Isooktan/PBS-Puffer-Grenzfläche. Die gestrichelten Linien zeigen den berechneten theoretischen Verlauf der vereinfachten Ward-Tordai-Gleichung

Die genauere Betrachtung der Kurvenverläufe zeigt, dass die theoretische Beschreibung vor allem für Span80 sehr genau dem realen Verhalten entspricht. Der kalkulierte Diffusionskoeffizient (Tabelle 4-8) liegt bei $3,93 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und damit in der selben Größenordnung wie die Literaturwerte, die unter nicht vollständig identischen Bedingungen erhalten wurden^[124]. Die größten Abweichungen von den theoretischen Werten zeigt die Grenzflächenspannung von Brij72. In den ersten zehn Sekunden erfolgt die Diffusion schneller als in der angepassten Kurve. Nach 32 s kommt es einem Schnittpunkt, dann sinkt die Grenzflächenspannung langsamer ab. Der Diffusionskoeffizient der theoretischen Kurve liegt bei $1,53 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und kann aufgrund des ungenauen Fits nur als Richtwert gesehen werden. Die Diffusion von Lecithin an die Grenzfläche verläuft langsamer als die von Brij72. Der Diffusionskoeffizient beträgt $5,00 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und liegt damit sogar um den Faktor 7 niedriger als der von Span80. Die angepasste Funktion vernachlässigt die Diffusion von der Grenzfläche in die Volumenphase und auch die Energiebarriere für die Adsorption der Moleküle. Diese Faktoren können neben der Ladungsverteilung für die Diskrepanzen zu der theoretischen Beschreibung verantwortlich sein. Außerdem zeigt das Absinken der Grenzflächenspannung des reinen Isooktans (Abbildung 4-21), dass weitere grenzflächenaktive Substanzen in der Lösung vorhanden sind. Diese haben ebenfalls Auswirkungen auf die Messergebnisse.

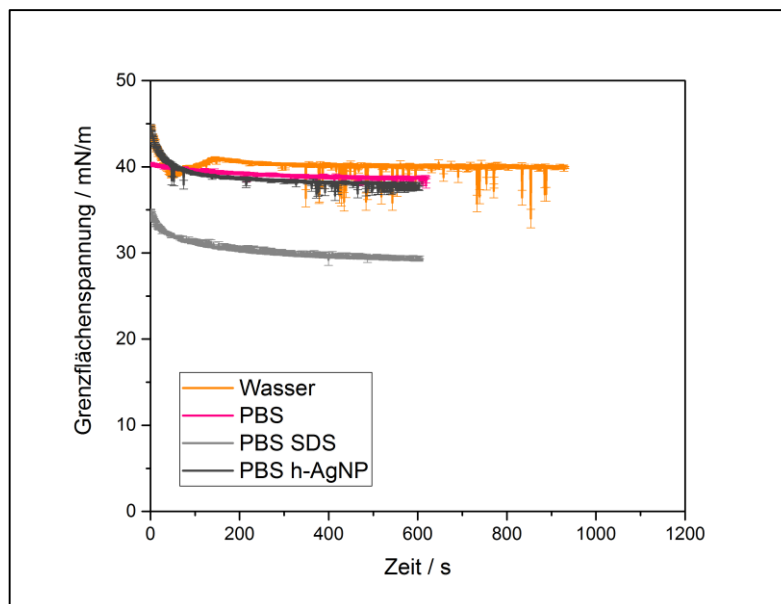


Abbildung 4-23 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP

Die Abbildung 4-23 veranschaulicht den Einfluss der inneren, wässrigen Phase auf die Grenzflächenspannung von Isooktan. Die Änderung der Grenzflächenkonzentration ist, wie bereits erwähnt, vor allem auf die Verunreinigungen in der organischen Phase zurückzuführen. Daher liegen die Gleichgewichtswerte der Kurven von Wasser, PBS und h-AgNP im selben Wertebereich. Aufgrund der Tatsache, dass in Wasser und PBS-Puffer keine grenzflächenaktiven Substanzen gelöst sind, ist dies zu erwarten. Allerdings liegt die SDS-Konzentration in der Syntheselösung der Nanopartikel bei 0,4 mmol/l und somit oberhalb der Konzentration der vierten Datenreihe mit SDS (0,1 mmol/l). Anhand des Kurvenverlaufs lässt sich eine niedrige Konzentration an freien SDS-Molekülen ableiten. Offensichtlich sind die meisten SDS-Moleküle an die Oberfläche der Partikel gebunden. Die Partikel selbst haben trotz ihrer Funktionalisierung nur einen geringen Einfluss auf die Grenzflächenspannung. Dies ist ein Hinweis auf die Positionierung der Partikel unterhalb der Grenzfläche, was in der Literatur bereits für ähnliche Partikel gezeigt worden ist^[118]. Die Adsorption der SDS-Moleküle aus der wässrigen Phase erfolgt trotz der niedrigen Konzentration schnell, so dass nach 300 s annähernd der Gleichgewichtswert erreicht ist.

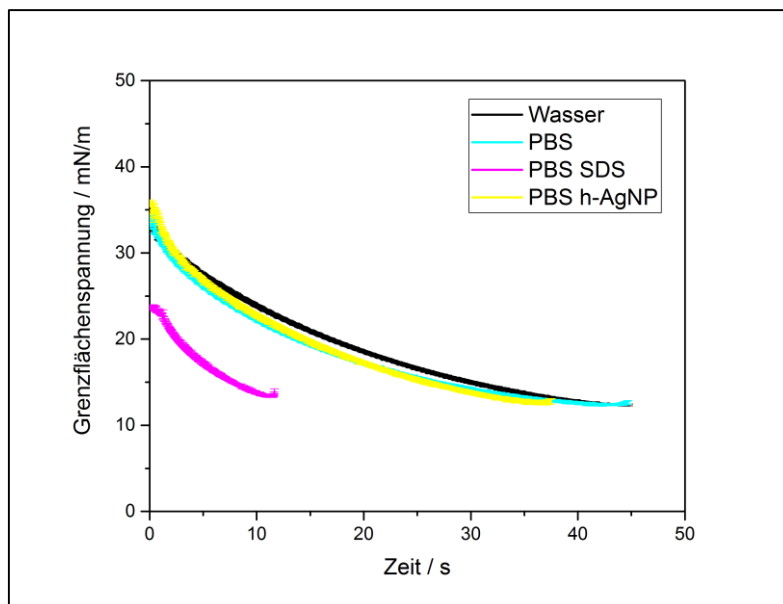


Abbildung 4-24 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45s von 0,1 mmol/l Span80 in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP

Die Abbildung 4-24 stellt den Einfluss der wässrigen Phasen auf die Grenzflächenspannung einer Span80-Lösung in Isooktan mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l dar. Der Beginn der Messung liegt für die reine Wasserphase, den PBS-Puffer und die funktionalisierten Nanopartikel bei etwa 36 mN/m. Die Grenzflächenspannung sinkt im zeitlichen Verlauf dann innerhalb von 45 s bis unter 13 mN/m ab. Ist ein zusätzliches Amphiphil, in diesem Fall Natriumdodecylsulfat (SDS), in der wässrigen Phase gelöst, beginnt die Messung bereits bei einer signifikant niedrigeren Grenzflächenspannung von etwa 24 mN/m. Sie sinkt sehr schnell ab, so dass die Adsorption von SDS nach zwölf Sekunden zum Tropfenabriss führt. Als Referenzwerte sind die Grenzflächenspannungen von Lecithin und Brij72 an variierenden wässrigen Phase im Anhang dargestellt (Abbildung 8-4, Abbildung 8-5). Die langsamere Diffusionsgeschwindigkeit beider Amphiphile ist im direkten Vergleich der Datenreihen ersichtlich.

Die berechneten Diffusionskoeffizienten der SDS-haltigen Wasserphase mit verschiedenen organischen Phasen (Tabelle 4-8) zeigen, dass SDS die Grenzflächenspannung des gesamten Systems signifikant beeinflussen. Somit ist die Ausbildung eines Mischfilms an der Grenzfläche wahrscheinlich. Andernfalls sollten die Gleichgewichtswerte der Grenzflächenspannung sich nicht wesentlich unterscheiden.

Tabelle 4-8 Berechnete Diffusionskoeffizienten der analysierten Amphiphile an der SDS-haltigen (0,1 mmol/l) Wasserphase und PBS-Puffer

Organische Phase	D(PBS) / m²/s	D(SDS) / m²/s
Isooktan	nicht auswertbar	$1,81 \cdot 10^{-10}$
Span80 (0,1 mmol/l) in Isooktan	$3,53 \cdot 10^{-10}$	$5,37 \cdot 10^{-10}$
Brij72 (0,1 mmol/l) in Isooktan	$1,53 \cdot 10^{-10}$	$4,69 \cdot 10^{-10}$
Lecithin (0,1 mmol/l) in Isooktan	$5,00 \cdot 10^{-11}$	$8,80 \cdot 10^{-11}$

Die Auswertung mittels Ward-Tordai-Fit gibt Hinweise zu den Auswirkungen des SDS auf die Gesamtdiffusion (Tabelle 4-8). Der Adsorptionsprozess läuft in allen Fällen schneller ab, es bestehen jedoch Unterschiede zwischen Span80, Brij72 und Lecithin. Die größte Zunahme der Geschwindigkeit ist für Brij72 festzustellen, für Span80 und Brij72 liegt die Geschwindigkeitszunahme aber im Bereich der Diffusionskinetik von SDS an reines Isooktan. Die Adsorption aus der wässrigen Phase an die Grenzfläche läuft somit weitgehend unabhängig von der Adsorption aus der organischen Phase ab. Wird die Differenz zwischen Lecithin und Lecithin/SDS ($3,00 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$) mit der Adsorption von SDS an die reine Isooktangrenzfläche ($1,81 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) verglichen, scheint die Ladung der Phospholipide ursächlich für die langsamere Adsorption zu sein. Die beiden Komponenten stehen in Konkurrenz, wodurch die Differenz beider Diffusionskoeffizienten nicht der Summe der einzelnen Koeffizienten entspricht.

4.3.2 Tropfenkonturanalyse am rotierenden Tropfen – Spinning Drop

Die Messungen am rotierenden Tropfen können, im Gegensatz zu Pendant-Drop-Messungen, den Adsorptionsprozess nicht darstellen, ermöglichen jedoch die Messung sehr geringer Grenzflächenspannungen. Aus diesem Grund wurden die Tensidlösungen sowohl mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l als auch mit 10 mmol/l gemessen. Wird eine Konzentration von 10 mmol/l eingesetzt, führt dies schneller zu einer Adsorptionsschicht und zu einer besseren Stabilisierung der Emulsionen. Die Deformation der Tropfen wird durch die Rotation induziert und hängt im Wesentlichen von der Grenzflächenspannung, der Dichtedifferenz sowie der Rotationsgeschwindigkeit ab (Abbildung 4-25).

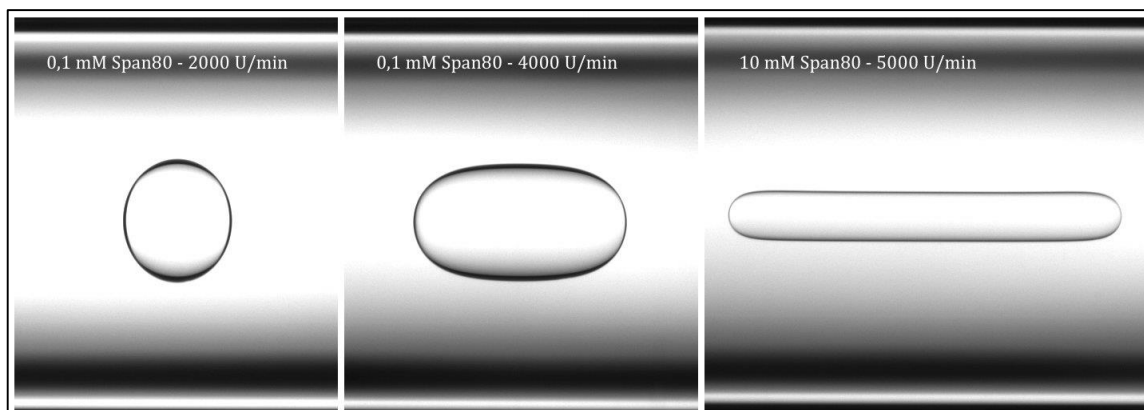


Abbildung 4-25 Rotierende Tropfen im Spinning-Drop-Tensiometer die unterschiedlich stark deformiert sind. Die Rotationsgeschwindigkeiten liegen bei 2000, 4000 und 5000 U/min und die Konzentration von Span80 in Isooktan bei 0,1 und 10 mmol/l

Die Deformation der Tropfen kann über ein breites Deformationsspektrum exakt analysiert werden (siehe Kapitel 3.4.2). Unterhalb einer Grenzflächenspannung von etwa 40 mN/m ist die Deformierbarkeit der Tropfen durch die hohe Dichtedifferenz von über 0,3 g/cm³ ausreichend für präzise Messungen. Der Tropfen der leichteren organischen Phase wird bereits vor dem Beginn der Messung in der wässrigen Phase gebildet, so dass sich der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung eingestellt hat (Abbildung 4-26).

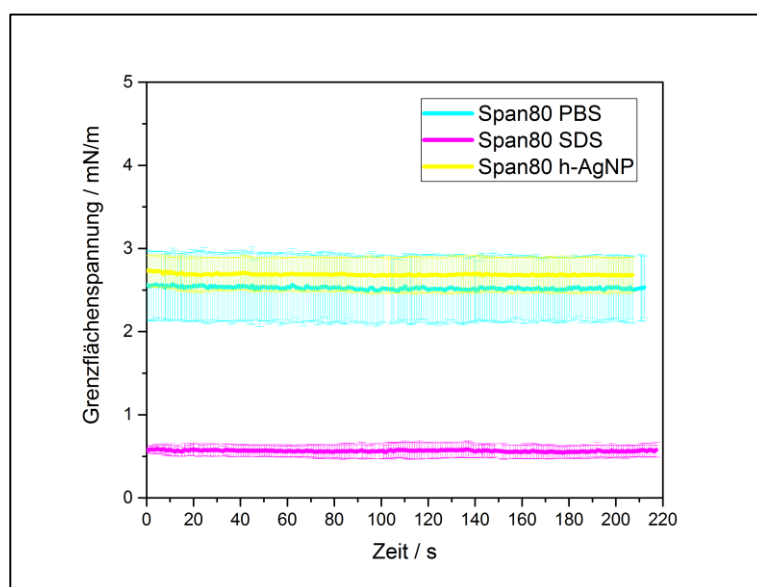


Abbildung 4-26 Dynamische Grenzflächenspannungen aus Spinning-Drop-Messungen (3000 U/min) von Span80 mit einer Konzentration von 10 mmol/l in Isooktan an drei verschiedenen wässrigen Phasen

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass die Grenzflächenspannungen über einen Zeitraum von drei bis vier Minuten und auch darüber hinaus im Rahmen der Messgenauigkeit konstant bleiben. Die hier dargestellten Fehler der drei unabhängigen Messreihen entstehen vor allem

durch die Konzentrationsunterschiede zwischen den angesetzten Lösungen. Einzelne Messungen zeigen Abweichungen unterhalb von 0,1 mN/m. Zusätzlich kann es zur Anlagerung von kleinen Satellitentröpfchen kommen, welche die Länge der Tropfenkontur beeinflussen und von der Tropfenkonturanalyse nicht korrekt erkannt werden. Ein weiteres Problem kann durch ausfallendes Amphiphil an der Grenzfläche entstehen (Abbildung 4-27).

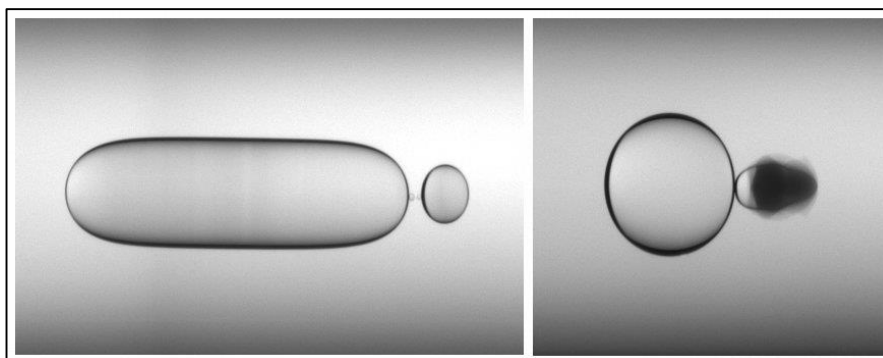


Abbildung 4-27 Rotierender Isooktantropfen der 10 mmol/l Brij72 enthält bei 1000 U/min inklusive eines Satellitentröpfchens (links). Ein rotierender Isooktantropfen der 10 mmol/l Lecithin enthält mit einem ausgefallenen Feststoffknäuel (rechts)

Die Trübung der Grenzfläche wurde bereits beschrieben (Kap. 4.3). Durch die Sensibilität der Methode gegenüber Deformationen führt das Ausfallen zu einer nicht auswertbaren Tropfenform. Außerdem stimmt die Konzentration in der organischen Phase durch die Inhomogenität nicht mehr exakt. Das Problem war vor allem an der Grenzfläche der reinen Wasserphase zu beobachten, aus diesem Grund sind die Messwerte der reinen Wasserphase nicht in die Auswertung (Tabelle 4-9) einbezogen worden.

Tabelle 4-9 Grenzflächenspannungen* an der Isooktan/Wasser-Grenzfläche für PBS-Puffer, SDS 0,1 mmol/l in PBS-Puffer und funktionalisierte Nanopartikel in PBS-Puffer ermittelt mit dem Spinning-Drop-Tensiometer bei Konzentrationen von 0,1 mmol/l und 10 mmol/l

Amphiphil	Span80	Brij72	Lecithin
Konzentration	0,1 mmol/l		
$\gamma(\text{PBS}) / \text{mN/m}$	$28,1 \pm 1,2$	$31,2 \pm 0,6$	$20,7 \pm 1,3$
$\gamma(\text{PBS SDS}) / \text{mN/m}$	$24,1 \pm 4,9$	$18,6 \pm 0,9$	$23,5 \pm 1,4$
$\gamma(\text{h-AgNP}) / \text{mN/m}$	$24,2 \pm 5,6$	$30,0 \pm 0,5$	$18,3 \pm 0,8$
Konzentration	10 mmol/l		
$\gamma(\text{PBS}) / \text{mN/m}$	$2,20 \pm 0,41$	$1,99 \pm 0,16$	$0,58 \pm 0,03$
$\gamma(\text{PBS SDS}) / \text{mN/m}$	$0,62 \pm 0,12$	$1,22 \pm 0,28$	$0,70 \pm 0,12$
$\gamma(\text{h-AgNP}) / \text{mN/m}$	$2,74 \pm 0,22$	$1,17 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,10$

Die Amphiphile sind in kleinen Tropfen organischer Phase mit einem Volumen von 1,5 – 4 μl in der jeweiligen wässrigen Phase positioniert. Die Grenzfläche des Tropfens ist daher im Verhältnis zu den geringen Volumina groß. Beispielsweise beträgt die Oberfläche eines deformierten Tropfens mit einem Volumen von 3,3 μl 10,8 mm^2 . Daher ist zu erwarten, dass der Gleichgewichtswert der Grenzflächenspannung bei der niedrigeren Konzentration von 0,1 mmol/l nicht erreicht wird. Die Verwendung einer um den Faktor 100 höheren Konzentration stellt dagegen unter Gleichgewichtsbedingungen eine voll besetzte Grenzfläche sicher.

Wie in Tabelle 4-9 zu sehen ist, liegen die Grenzflächenspannungen bei einer Konzentration von 0,1 mmol/l durchgehend über 15 mN/m . Die Untersuchungen am hängenden Tropfen (Abbildung 4-20) haben bereits gezeigt, dass diese Werte einer unvollständigen Adsorptionsschicht entsprechen. Wird die Grenzflächenspannung von Span80 an den unterschiedlichen wässrigen Phasen betrachtet, zeigt PBS mit 28,1 mN/m die höchste Grenzflächenspannung. Sowohl SDS-Moleküle als auch die funktionalisierten Nanopartikel verringern die Werte jeweils um etwa 4 mN/m . Die Adsorption von Brij72 führt zu einem anderen Verhalten. An der Grenzfläche zu PBS-Puffer und zu den Nanopartikeln (h-AgNP) liegt die Grenzflächenspannung bei 30 mN/m . Die SDS Moleküle verringern die Spannung stark auf 18 mN/m . Trotz Mehrfachbestimmung und kleinen Abweichungen in der Tropfengröße von jeweils nicht mehr als 0,5 μl , kommt es zu diesem Phänomen. Messfehler können nicht die Hauptursache für die Unterschiede sein. Vermutlich lagert sich SDS zusammen mit Brij72 an die Grenzfläche an und bildet so eine besonders flexible Schicht.

Lecithin zeigt, unabhängig von der Konzentration in der Volumenphase, generell die geringsten Gleichgewichtswerte. Die mögliche Ursache liegt in einer Schlierenbildung an der Grenzfläche, welche die Messungen merklich beeinflusst hat. Vor allem bei der höheren Konzentration von 10 mmol/l sinken die Grenzflächenspannungen während des Eintrübens der Tropfenoberfläche stark ab (Abbildung 4-27). Dieses Verhalten lässt darauf schließen, dass sich eine dünne Schicht Feststoff an der Grenzfläche bildet. Die Laplace-Young-Gleichung (9) gilt für diesen Fall nicht mehr, so dass die gemessenen Werte nicht aussagekräftig sind. Ebenfalls auffällig ist, dass das Vorhandensein von SDS in der wässrigen Phase nicht zu einer Abnahme, sondern eher zu einem leichten Anstieg der Werte führt. Dies lässt auf eine bevorzugte Anlagerung der geladener der Lecithinbestandteile an die Grenzfläche schließen^[125]. Im Gegensatz dazu tragen die nichtionischen Tenside Span80 und Brij72 keine Ladung, der Einfluss von SDS ist hier teilweise sehr ausgeprägt. Deshalb ist davon auszugehen, dass sich SDS zusammen mit den nichtionischen Tensiden adsorbiert. Dieses

Phänomen äußert sich in den niedrigeren Grenzflächenspannungen im Vergleich zu PBS als wässriger Phase. Wird Span80 in der Konzentration von 10 mmol/l eingesetzt, führt das SDS zu einer Grenzflächenspannung von nur 0,62 mN/m, ohne dass es zu der oben beschriebenen Schlierenbildung kommt. Die Grenzflächenspannungen ohne SDS liegt hingegen bei über 2 mN/m. Brij72 zeigt die gleichen Tendenzen, hier sind die Unterschiede allerdings bei 0,1 mmol/l stärker ausgeprägt als bei 10 mmol/l.

Zusammengefasst gilt für die drei untersuchten Amphiphile, dass die Deformation der Tropfen durch die höhere Konzentration von 10 mmol/l wesentlich vereinfacht wird (siehe Abbildung 4-25). Des Weiteren zeigen die niedrigen Grenzflächenspannungen, die weitgehend unabhängig von der Tropfengröße sind, dass während der Messungen eine im Gleichgewicht vollständig besetzte Oberfläche vorliegt.

4.4 Rheologie

Die rheologischen Eigenschaften von dünnen Schichten aus Amphiphilen zu bestimmen, hat bereits zahlreiche wissenschaftliche Projekte beschäftigt. Die Untersuchung der Grenzflächen gibt Hinweise auf die viskoelastischen Eigenschaften und ist ein wichtiger Faktor für die gezielte Stabilisierung von Emulsionen und Vesikeln^[126,127]. Im Wesentlichen werden zwei unterschiedliche rheologische Messverfahren betrachtet. Scherrheologische Messungen sind das klassische Verfahren, bei dem der Widerstand der Grenzfläche gegenüber einer Torsion beschrieben wird. Dehnrheologische Messungen finden unter einer Änderung der Ausdehnung der Grenzfläche statt und liefern daher Informationen zum Verhalten außerhalb des Gleichgewichtszustandes.

Einige im folgenden Abschnitt dargestellte Daten sind in Zusammenarbeit mit B.Sc. Simon Egger im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[121] entstanden. Die mit * gekennzeichneten Datenreihen enthalten Werte aus dieser Arbeit. Die Werte sind nicht einzeln dargestellt, sondern dienen der Ergänzung eigener Messreihen.

4.4.1 Scherrheologische Messungen – DHR

Der Widerstand der mit Tensiden besetzten Grenzfläche befindet sich aufgrund der geringen Dicke von wenigen Nanometern und der nicht kovalenten, intermolekularen Wechselwirkungen selbst für modernste Rheometer unterhalb der Messgrenze. Mit einer entsprechenden Geometrie ist es aber beispielsweise möglich die Ausbildung eines elastischen Mischfilms aus Tensiden und Proteinen zu beobachten^[128]. Zur Untersuchung der

scherrheologischen Eigenschaften wurde der Doppelwandler des Discovery Hybrid Rheometers (DHR) in der Grenzfläche platziert (Abbildung 3-13).

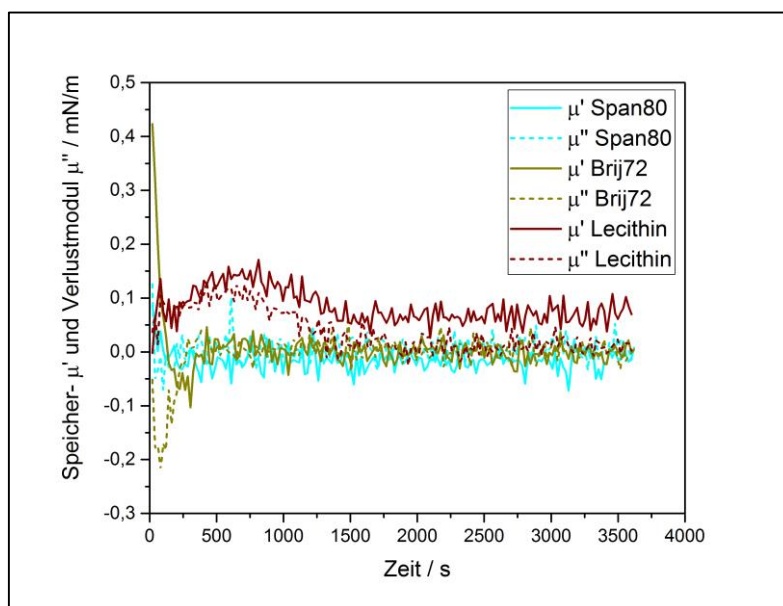


Abbildung 4-28 Zeitabhängige Messungen der zweidimensionalen Speicher- μ' und Verlustmoduln μ'' von Span80, Brij72 und Lecithin mit einer Konzentration von 10 mmol/l an der Isooktan/PBS-Puffer-Grenzfläche mit der Frequenz $0,02\text{ s}^{-1}$ und der Deformation 0,1%

Die scherrheologischen Messungen (Abbildung 4-28) zeigen die geringe Steifigkeit der Schichten gegenüber Torsion. Selbst das extrem empfindliche DHR zeigt nur für Lecithin einen leichten Anstieg des Speichermoduls auf ca. 0,1 mN/m. Dies wird vermutlich durch die, bereits mehrfach erwähnte, Schichtbildung an der Grenzfläche verursacht. Die anderen Systeme zeigen keinen messbaren Widerstand. Somit wird die hohe Flexibilität und Dynamik der hier untersuchten Grenzschichten deutlich.

4.4.2 Scherrheologische Messungen – Torsionspendel

Ein Torsionspendel kann genutzt werden, um mit einer etwa eine Dekade höheren Empfindlichkeit zu messen. Dazu wird ein Pendel durch einen Impuls zu einer sinusförmigen Schwingung angeregt und die Dämpfung in Folge der Reibung mit der Umgebung aufgezeichnet. Die Dämpfung wird mit der Dämpfungskurve der unbesetzten Grenzflächen verglichen^[129] und so die Scherviskosität η_s und der Schermodul μ_s berechnet. Die eingeschränkte Variabilität der Messparameter begrenzen die Möglichkeiten dieser Methode. Eine Änderung der Frequenz sowie der einwirkenden Kraft erfordert den Umbau der Messeinheit und ist daher mit einer Zerstörung des Grenzflächenfilms verbunden.

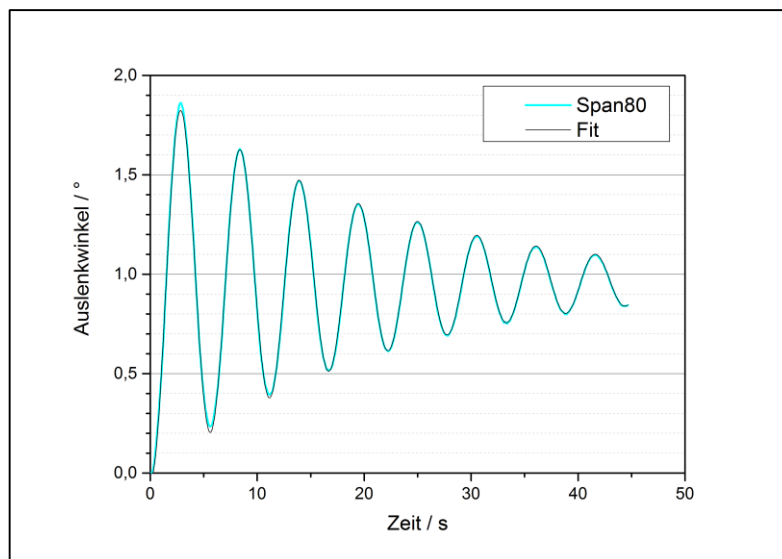


Abbildung 4-29 Dämpfungskurve und berechneter Verlauf (Fit) einer 10 mmol/l Span80-Lösung an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche nach einem Impuls mit einem Auslenkwinkel von 1°

Die Dämpfungskurve einer 10 mmol/l Span80-Lösung (Abbildung 4-29) zeigt beispielhaft die oszillierende sinusförmige Schwingung, die mittels Funktion (33) ausgewertet wird. Die Oszillation wird über die acht aufgezeichneten Schwingungen sichtbar gedämpft, dies hat aber keine signifikanten Auswirkungen auf die Frequenz der Schwingung. Die Abweichung des mit Origin angepassten Verlaufs von den realen Messwerten fallen minimal aus, so dass die Ergebnisse als zuverlässig betrachtet werden können.

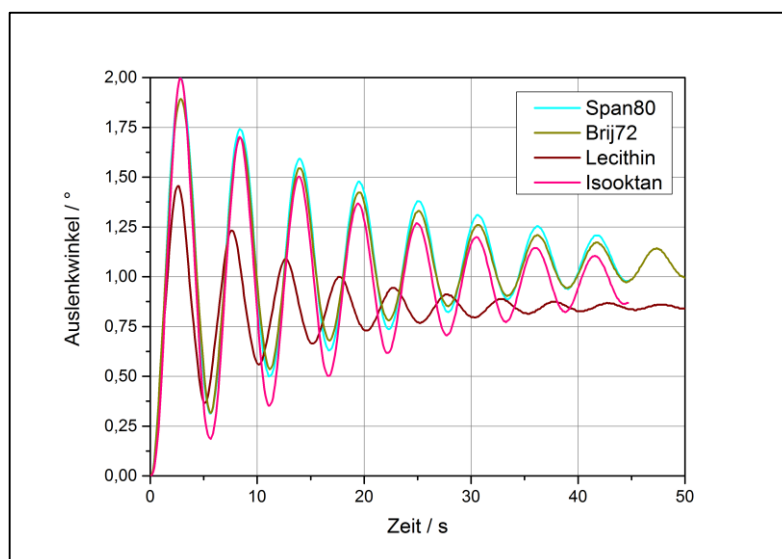


Abbildung 4-30 Dämpfungskurven* an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche nach einem Impuls mit einem Auslenkwinkel von 1°

Die Unterschiede der Dämpfung zwischen den besetzten und den unbesetzten Grenzflächen sind gering (Abbildung 4-30). Aus diesem Grund fallen die Scherviskositäten der Amphiphil-Schichten ebenfalls minimal aus. Die direkte Gegenüberstellung der Kurven zeigt, dass die Oszillationen für reines Isooktan, Span80 in Isooktan und Brij72 in Isooktan nahezu identische Amplituden aufweisen. Nur Lecithin dämpft die Schwingung etwas stärker, so dass die Amplitudenhöhe über die Schwingungsdauer um 98% absinkt. Demnach bestätigen sich qualitativ die Ergebnisse der Messungen am DHR. Ein Hauptgrund für die stärkere Dämpfung könnte, neben dem für ebene Grenzflächen günstigen Packungsparameter von eins, die in der Lecithin-Lösung vorhandenen Proteine sein. Solch ein Packungsparameter erhöht die nicht kovalenten Wechselwirkungen zwischen den Lipiden und Proteine sind bekannt dafür elastische Membranen auszubilden^[130].

Tabelle 4-10 Ergebnisse der 2D-scherrheologischen Untersuchungen mittels Torsionspendel an der PBS-Puffer/Isooktan-Grenzfläche. Die Konzentration der Amphiphile beträgt 10 mmol/l*

Rheologische Parameter	Span80	Brij72	Lecithin
Scherelastizität μ_s / mN/m	-0,0009 ± 0,0021	-0,0011 ± 0,0017	0,0378 ± 0,0123
Scherviskosität η_s / mNs/m	-0,0051 ± 0,0044	0,0145 ± 0,0201	-0,0042 ± 0,0088

Die Werte aus den angepassten Funktionen (Tabelle 4-10) verdeutlichen, dass in diesem Fall keine signifikante Scherelastizitäten und Scherviskositäten vorhanden sind. Da der Anteil an Phosphatidylcholinen bei über 90% liegt, ist der Proteinanteil vermutlich zu gering für die Ausbildung eines stabilen Films. Die insgesamt schwachen Wechselwirkungen sind für einen schnellen Phasentransfer durch eine Grenzfläche durchaus wünschenswert. Die Beweglichkeit der Moleküle in der Grenzfläche ist durch die geringen zwischenmolekularen Kräfte vermutlich hoch, so dass die entstehenden Konzentrationsunterschiede ausgeglichen werden können.

4.4.3 Dehnrheologische Messungen – Oscillating Spinning Drop

Die Oszillationsversuche am Spinning-Drop-Tensiometer ermöglichen die Analyse der dehnrheologischen Eigenschaften trotz der geringen Grenzflächenspannung. Im Gegensatz zum Pendant-Drop-Tensiometer, bei dem es durch die große Volumenänderung und der flexiblen Grenzfläche zum Tropfenabriss kommt, finden diese Messungen bei konstantem Tropfenvolumen statt. Die Methode ermöglicht eine quantitative Analyse der Reaktion einer Grenzfläche auf eine Krafteinwirkung. In diesem Fall wird die Grenzfläche durch eine sinusförmige Dehnung und Stauchung der Tropfenoberfläche beansprucht. Aus den

Resultaten lassen sich die Beweglichkeit der Moleküle an der Grenzschicht und die Austauschkinetik mit der Volumenphase ableiten. Die Untersuchung von Brij72, Span80 und Lecithin in einer Konzentration von 10 mmol/l ist allerdings mit messtechnischen Problemen verbunden. Zum Beispiel kommt es in Folge der geringen Grenzflächenspannungen zu einer Abspaltung kleiner Satellitentropfen die eine Messung verhindern (Abbildung 4-27). Die Abspaltung kann z.B. durch inhomogene Strömungen in der Kapillare hervorgerufen werden, die mit einer schnellen Änderung der Umdrehungsgeschwindigkeit einhergehen. Außerdem ist es durch die schnelle Diffusion an die Grenzfläche notwendig, schnelle Oszillationsfrequenzen einzusetzen. Dominiert die Diffusionsgeschwindigkeit über die Geschwindigkeit der Oszillation, sind die dehnrheologischen Parameter sehr klein oder gar nicht messbar. Die Variation der Rotationsgeschwindigkeit um 500-1000 U/min dauert etwa 2-5 Sekunden, so dass die maximale Frequenz auf diesen Bereich beschränkt ist.

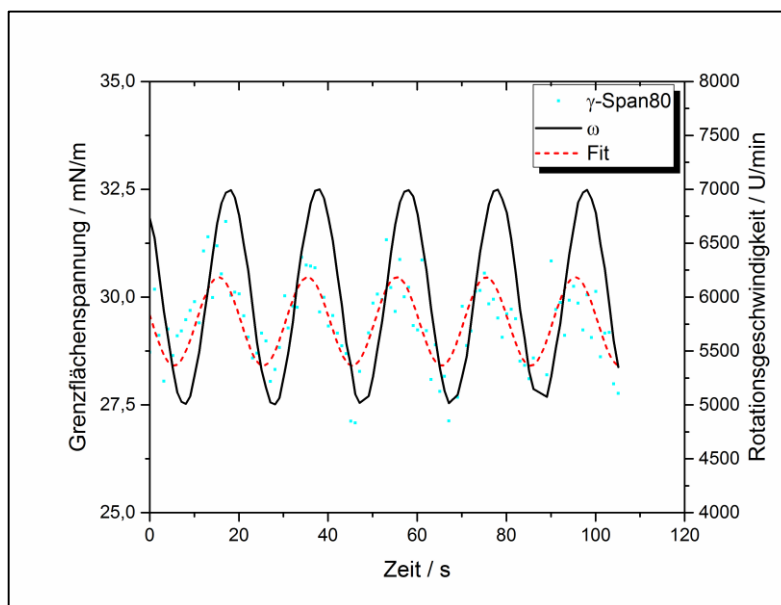


Abbildung 4-31 Grenzflächenspannung und Umdrehungsgeschwindigkeit eines Isooktan-Tropfens mit der Span80-Konzentration von 10 mmol/l in PBS-Puffer

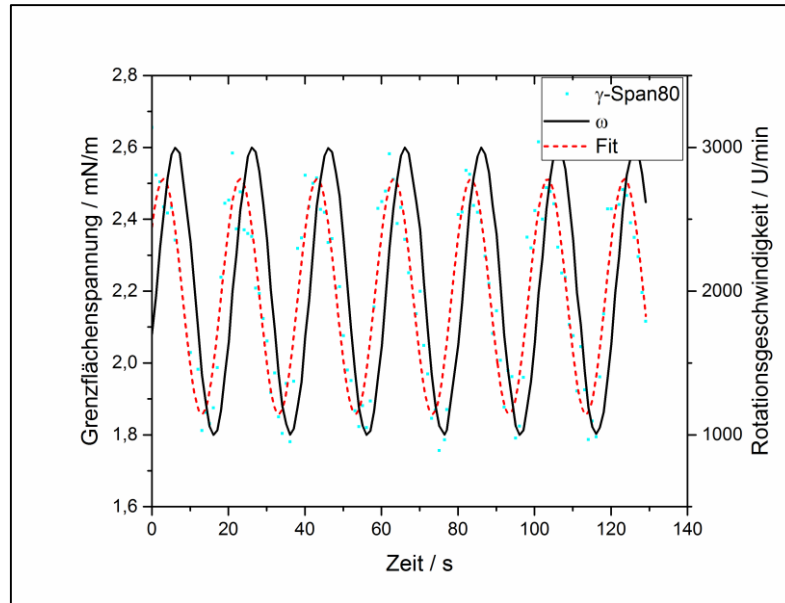


Abbildung 4-32 Grenzflächenspannung und Umdrehungsgeschwindigkeit eines Isooktan-Tropfens mit der Span80-Konzentration von 0,1 mmol/l in PBS-Puffer

Im Vergleich der beiden Span80-Konzentrationen 0,1 bzw. 10 mmol/l in Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 wird veranschaulicht, dass die Amplitude der Grenzflächenspannung γ_a für die Genauigkeit der Auswertung entscheidend ist. Der Verlauf der angepassten Funktion entspricht für 0,1 mmol/l Span80 sehr genau den gemessenen Werten und die Streuung der Werte ist in Relation zu der Höhe des Messwerts gering. Die Ausprägung des Konzentrationsgradienten und somit die Exaktheit der Messungen lässt sich über mehrere Faktoren steuern. Wie oben beschrieben beeinflusst die Konzentration der Amphiphile den Konzentrationsausgleich an der neu gebildeten Grenzfläche ΔA , während die Amplitude der Rotationsgeschwindigkeit $\Delta\omega$ die Größe der neu gebildeten Fläche bestimmt. Zudem wird eine für diese Methode hohe Frequenz von $0,05 \text{ s}^{-1}$ für die Untersuchungen verwendet, so dass auch hier eine Optimierung erzielt werden kann. Durch die Varianz zwischen den Proben ist es darüber hinaus notwendig die mittlere Rotationsgeschwindigkeit anzupassen. Außerdem ist in der Abbildung 3-11 ersichtlich, dass γ -Werte größer als 20 mN/m mit einer mittleren Rotationsgeschwindigkeit von 4000 U/min durchgeführt werden müssen um ausreichende Zentrifugalkräfte auszubilden. Sind die Grenzflächenspannungen bei den höher konzentrierten Lösungen unter 3 mN/m, reichen Geschwindigkeiten von 1000 U/min (Abbildung 4-27) für eine auswertbare Deformation. Diese Zusammenhänge führen in Folge der niedrigeren Grenzflächenkonzentration zu einer signifikant höheren Zuverlässigkeit der ermittelten Daten.

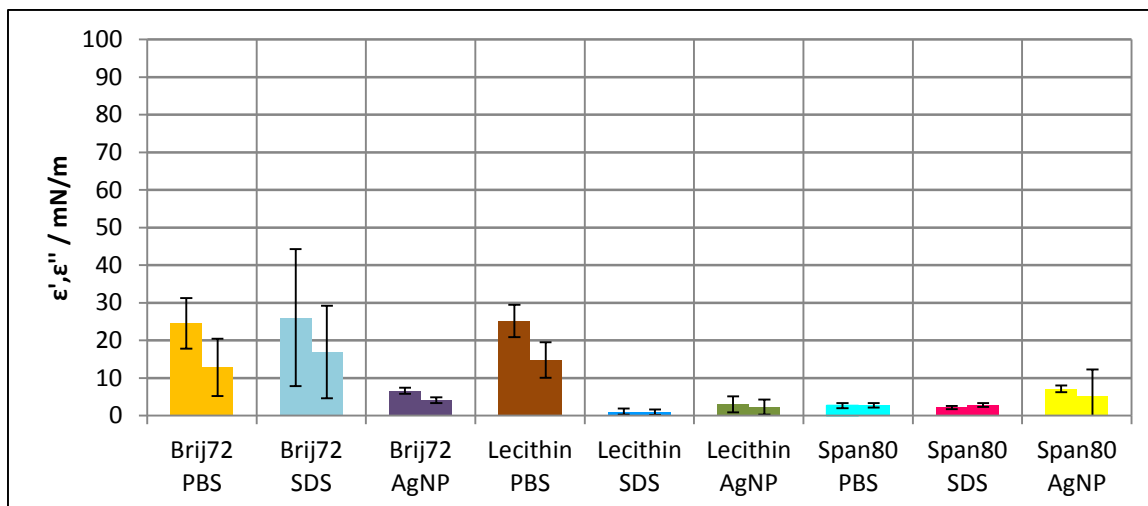


Abbildung 4-33 Dehnrheologische Eigenschaften der Amphiphillösungen mit einer Konzentration von 10 mmol/l bei 6000 ± 1000 U/min und einer Oszillationsfrequenz von $0,05$ s⁻¹*

Die oben genannten Zusammenhänge übertragen sich auf die erhaltenen rheologischen Daten (Abbildung 4-33). Die Grenzflächenspannung der Amphiphile mit der Konzentration 10 mmol/l liegt unterhalb von 4 mN/m, daher ist von einer, im Gleichgewicht nahezu vollständig besetzten Grenzfläche auszugehen. Die Dehnelastizitäten ϵ' nehmen in Folge der hohen Konzentration in der Umgebung der Grenzfläche zum Teil Werte unter 10 mN/m an. Dies ist eine Folge des rapiden Konzentrationsausgleichs während der Oszillation. Der direkte Vergleich der ϵ' -Werte zwischen der 10 mmol/l Lecithin-Lösung mit 25 mN/m und der 0,1 mmol/l Lösung mit 50 mN/m (Abbildung 4-34) macht dies deutlich. Außerdem betragen die Abweichungen zwischen den Messungen bis zu 50% des jeweiligen Messwerts. Es kann auch davon ausgegangen werden, dass sich durch die höhere Konzentration eine dickere Schicht an der Grenzfläche ausbildet^[93]. Zusätzlich beinhaltet Lecithin Nebenprodukte, die zu einer messbaren Scherelastizität der Grenzfläche führen und elastische Adsorptionsschichten bilden können^[130]. Dies lässt sich nicht auf die rheologischen Daten von Brij72 übertragen. Die Brij72-Adsorptionsschichten zeigen allerdings für PBS-Puffer und SDS als wässrige Phasen ebenfalls ϵ' -Werte von etwa 25 mN/m. Diese sind jedoch mit einem hohen Fehler behaftet. Der langsame Diffusionskoeffizient (Kapitel 4.3.1) kann dies nur zum Teil erklären. Eine weitere Möglichkeit sind Wechselwirkungen der Ionen aus dem PBS-Puffer mit den Tensiden, die ebenfalls zu einer elastischen Grenzfläche führen können, wodurch sich die Morphologie der Grenzschicht verändert (Kapitel 4.2.1). Auffällig ist, dass Span80 für alle wässrigen Phasen eine wenig elastische Grenzfläche aufweist. Dies steht im Einklang mit den Eigenschaften der Monoschichten.

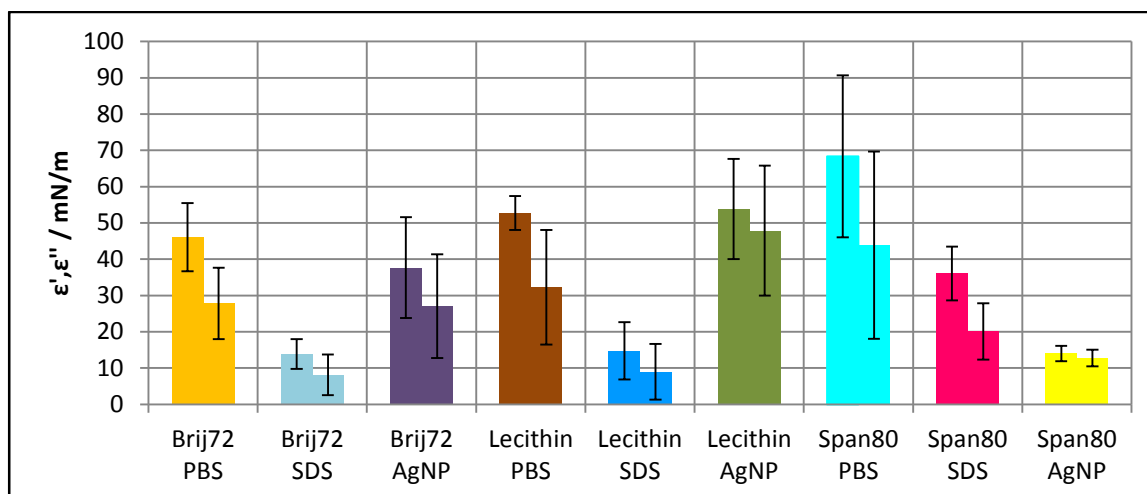


Abbildung 4-34 Dehnrheologische Eigenschaften* der Amphiphillösungen mit einer Konzentration von $0,1 \text{ mmol/l}$ bei $6000 \pm 1000 \text{ U/min}$ und einer Oszillationsfrequenz von $0,05 \text{ s}^{-1}$

Im Gegensatz zu den oben gezeigten Ergebnissen liegen die Grenzflächenspannungen der geringer konzentrierten Lösungen bei ca. 20-30 mN/m (siehe Tabelle 4-10). Die Tropfenoberfläche ist nur unvollständig mit amphiphilen Molekülen besetzt und die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleichs durch Diffusion aus der Tropfenphase ist stark vermindert. Qualitativ können die Ergebnisse jedoch im Hinblick auf die Phasentransferprozesse interpretiert werden. Im Vergleich der unterschiedlichen Systeme fällt auf, dass der Speichermodul ϵ' , der die elastischen Eigenschaften der Grenzfläche darstellt, unabhängig vom Amphiphil oberhalb des Verlustmoduls ϵ'' liegt. Demnach überwiegt der elastische Gibbs-Effekt, der von einer Grenzflächenkonzentration unterhalb des Gleichgewichtswerts hervorgerufen wird. Langkettige Alkohole, wie Span80 oder Brij72, sind bekannt dafür die elastischen Eigenschaften der Grenzfläche zu vergrößern^[104]. Dieser elastische Effekt ist in seiner Ausprägung (Abbildung 4-34) allerdings auch für die Lecithin-Grenzfläche sichtbar. Die erhöhte Dicke der Schicht trägt unter Umständen zu dem elastischen Verhalten bei. Darüber hinaus sind die Unterschiede der rheologischen Parameter zwischen den wässrigen Phasen groß (vergleiche Abbildung 4-33). Der Zusatz von SDS zu der wässrigen Phase verringert auch hier die Dehnmödn mindestens um den Faktor zwei. Ursächlich ist die zusätzliche Diffusion der $0,1 \text{ mM}$ SDS-Moleküle an die Grenzfläche. Dies führt zu einem schnellen Ausgleich der Konzentrationsgradienten und zu einem höheren Besetzungsgrad. Des Weiteren besitzt SDS die Eigenschaft Proteine zu denaturieren, was einen erheblichen Einfluss auf das Verhalten von Lecithin an der Grenzfläche haben kann. Es wurde bereits gezeigt, dass dieses Detergens die Viskosität einer Lecithin-Lösung senkt und

die Ausbildung von multilamellaren Vesikel hemmt^[131]. Somit ist die gezeigte Wirkung auf die Grenzfläche von Lecithin nachvollziehbar.

Die Wirkung der funktionalisierten Nanopartikel auf die Grenzfläche zeigt ein anderes Bild. In Kombination mit Brij72 und Lecithin sind kaum Abweichungen zu der PBS-Grenzfläche sichtbar. Die Größe der Partikel spricht für eine langsame Diffusion und daher einen geringen Einfluss auf die Konzentrationsänderungen. Die niedrigen dehn rheologischen Parameter des Amphiphils Span80 in Kombination mit den Nanopartikeln deuten auf den gegenteiligen Effekt. Durch die gute Reproduzierbarkeit der Messungen können die Ergebnisse als zuverlässig betrachtet werden.

4.5 Phasentransfer

Das Konzept des Phasentransfers zur Verkapselung basiert auf der Ausbildung von Adsorptionsschichten an Wasser/Öl-Grenzflächen. Kommt es zu dem Kontakt einer hydrophilen mit einer hydrophoben Phase, in der eine amphiphile Substanz gelöst ist, bildet sich eine Adsorptionsschicht an der Phasengrenze aus. Zur Herstellung von Vesikeln ist es notwendig, eine Doppelschicht ähnlich einer biologischen Membran auszubilden. Ziel war es daher, zwei Adsorptionsschichten durch einen Phasentransferprozess zu verbinden (Abbildung 4-35).

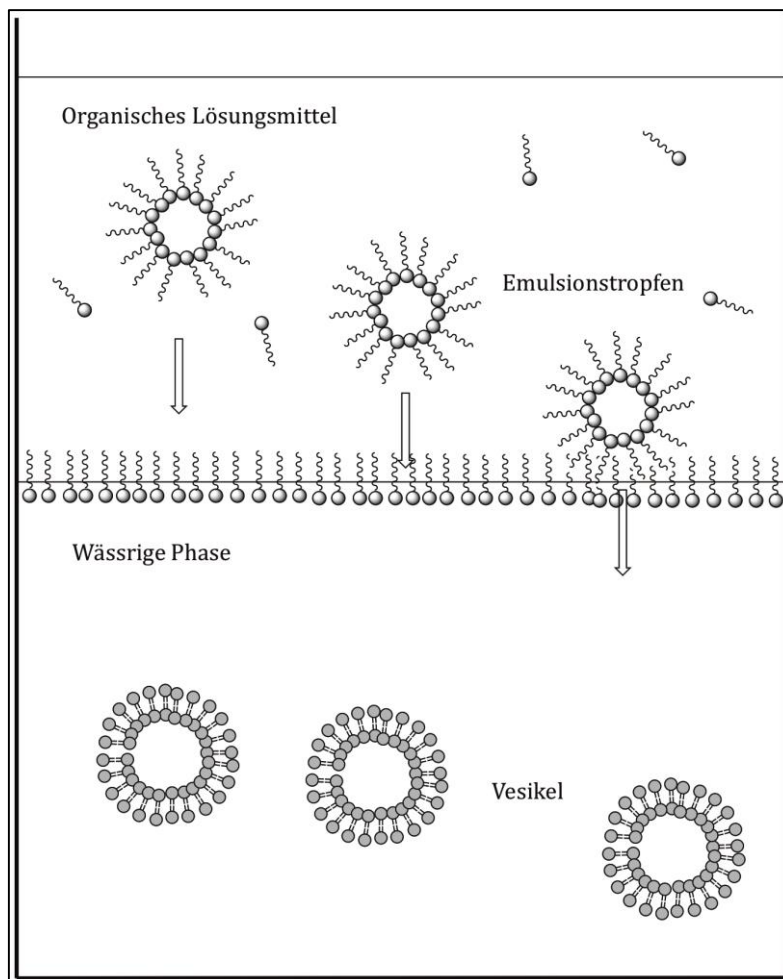


Abbildung 4-35 Schematische Darstellung der Adsorptionsschichten an den Phasengrenzen der Wassertropfen und der wässrigen Phase. Die Vesikel entstehen durch den Phasentransfer der Emulsionstropfen

Im ersten Schritt dieses Prozesses werden kleine Tropfen der wässrigen Phase in der organischen Phase hergestellt. Im Folgenden werden verschiedene Verfahren zur Herstellung der Emulsion gezeigt, welche die Möglichkeit bieten, beliebige Substanzen in die wässrige Phase einzubringen. Die einzige Limitation stellen Substanzen dar, welche die Stabilität der Emulsionen zu stark vermindern.

4.5.1 Zentrifugationsmethode

Die Zentrifugationsmethode erhöht das Bestreben der Tröpfchen zu einem Phasentransfer, indem die Sedimentationsgeschwindigkeit durch die erhöhte Zentrifugalkraft gesteigert wird. Diese Methode basiert auf Untersuchungen von Pautot, Frisken und Weitz^[132,133,134], die den spontanen Phasentransfer von Emulsionen untersucht haben. Das Prinzip wurde in abgewandelter Form von Dr. Evelin Schmitte für den Phasentransfer in Tensidsystemen

verwendet^[1]. Die Dissertation von Frau Dr. Schmitte legt folgende Phänomene dar: Eine stabile Emulsion ist aufgrund der kaum vorhandenen Sedimentation für den Phasentransfer problematisch. Wird die Emulsion zu stark destabilisiert, kommt es zu einer breiten Tropfenverteilung und die Stabilität ist nach dem Phasentransfer nicht mehr ausreichend. Die Dichtedifferenz zwischen organischer und wässriger Phase ist in den meisten Fällen nicht ausreichend um den Phasentransfer zu induzieren. Zusätzlich konnte in der Veröffentlichung von Matosevic und Paegel^[135] gezeigt werden, dass sich dieses Grundprinzip auf weitere Phasentransfermethoden übertragen lässt.

Die Herstellung der Emulsion im ersten Schritt des Prozesses wird durch Zerstäubung von Flüssigkeitstropfen erreicht. Eine Möglichkeit, mechanische Energie in das System einzubringen, ist die Verwendung von Ultraschall. Der Vorteil einer Ultraschallquelle sind die geringe lokale Wärmeabgabe an die bestrahlte Probe und die einfache Anwendbarkeit in unterschiedlichen Probenbehältern bei flexiblem Probenvolumen. Die hergestellten Tropfen besitzen aufgrund der geringen Grenzflächenspannung einen mittleren Durchmesser von 140-190 nm (Abbildung 4-36). Die mittlere Tropfengröße ist bei dem nichtionischen Tensid Span80 mit ca. 140 nm am geringsten. Der Unterschied zu Brij72 fällt mit 11 nm minimal aus, während die lecithinhaltige Emulsion einen um ca. 50 nm größeren mittleren Durchmesser aufweist. Der Fehler des Mittelwerts und somit die Schwankungen zwischen den Vergleichsmessungen ist allerdings für diesen Stabilisator ebenfalls deutlich erhöht. Dies liegt an den, als Nebenprodukt vorhandenen Proteinen und anderen Zellbestandteilen, in der Lösung. Werden diese mit Hilfe einer Spritze herausgefiltert, sinkt der mittlere Durchmesser auf 150 nm und die Breite der Verteilung nimmt ab.

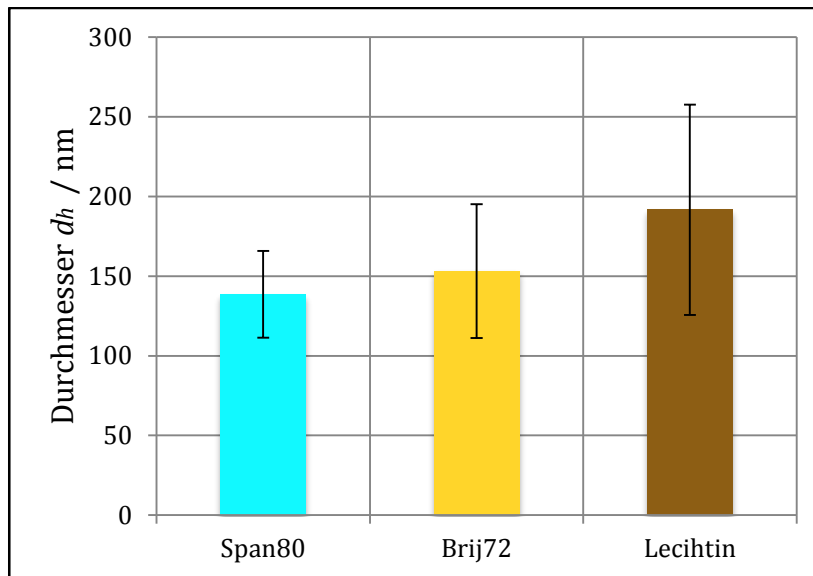


Abbildung 4-36 Ergebnisse aus der dynamischen Lichtstreuung. Die Balken zeigen die mittleren hydrodynamischen Durchmesser der mittels Ultraschall hergestellten W/O-Emulsionen

Trotz der mittleren Tropfendurchmesser im nanoskaligen Bereich zeigen sich unter dem Mikroskop einzelne Tropfen die Durchmesser von über $10\ \mu\text{m}$ aufweisen (Abbildung 4-37). Kleine Tropfen, wie sie in den Messungen der dynamischen Lichtstreuung nachgewiesen wurden, sind aufgrund der geringen Auflösung auf diesem Bild nicht sichtbar. Eine Zerstäubung mittels Ultraschall führt in vielen Fällen zu einer breiten Größenverteilung, so dass diese Beobachtung nicht unerwartet ist. Es gilt zu beachten, dass die größeren Tropfen durch die Brownsche Molekularbewegung nicht dauerhaft in Lösung gehalten werden. Die Sedimentation kann auch der Grund für die Messergebnisse der dynamischen Lichtstreuung sein, in der diese Tropfengrößen nicht dargestellt sind. Zusätzlich kommt es, auch innerhalb des unter dem Mikroskop beobachteten Probenvolumens, zu Koaleszenzprozessen.

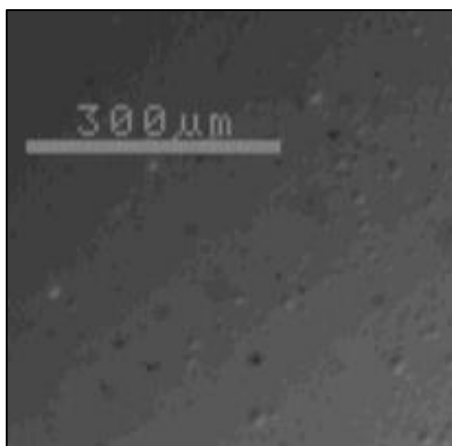


Abbildung 4-37 Lichtmikroskopische Aufnahme einer Span80 Emulsion in Isooktan mit Kontrastverstärkung (Phase Contrast Microscopy)

Die Durchführung des Phasentransfers der Emulsionstropfen erfolgt über die Zugabe der Emulsion in eine mit Isooktan überschichtete wässrige Phase (Abbildung 4-38). Aufgrund der breiten Größenverteilung kommt es zum Absinken der schweren Wassertöpfchen in Richtung der Grenzfläche. Im Anschluss führt die Zentrifugation zu dem eigentlichen Phasentransfer der Tropfen. Wird die Zentrifugation unter identischen Bedingungen nicht durchgeführt, konnten nur einzelne Vesikel in der wässrigen Phase beobachtet werden. Das Abtrennen der vesikelhaltigen wässrigen Phase geschieht durch das Durchstechen des Gefäßes unter Zuhilfenahme einer dünnen Kanüle. Auf diese Weise kann eine Kontamination mit der organischen Phase vermieden werden.

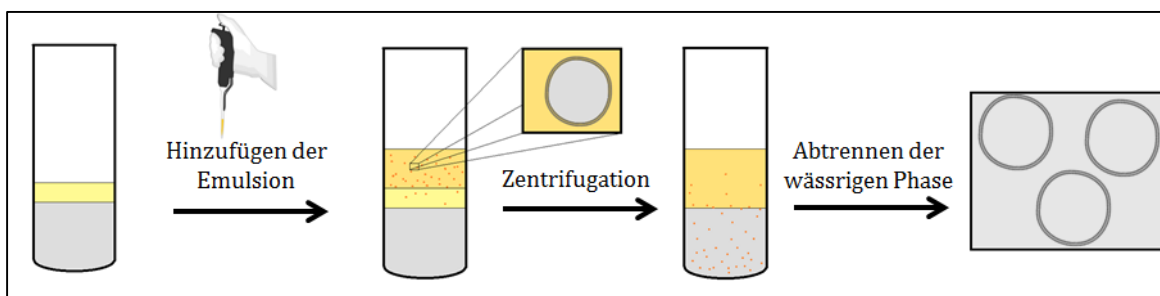


Abbildung 4-38 Schematische Darstellung der Probenvorbereitung für den Phasentransfer mittels Zentrifugationsmethode

Die wässrige Phase enthält Vesikel, die in der Phasenkontrastmikroskopie sichtbar gemacht werden können (Abbildung 4-39). Durch die Limitation der Auflösung sind jedoch nur größere Vesikel sichtbar. Die Flüssigkeitscontainer unterhalb von 1-2 μm sind in dieser Versuchsanordnung nicht darstellbar und erst ab ca. 5 μm sind sie eindeutig von Emulsionstropfen differenzierbar. Die in Abbildung 4-39 erkennbaren Vesikel weisen einen Durchmesser von 10-30 μm auf. Die hellen Bereiche in den Membranen sind vermutlich

Einlagerungen der organischen Phase, die in Folge des Phasentransfers mit in die wässrige Phase übergegangen sind. Somit müsste dann von einer Dopplemulsion gesprochen werden. Das mitreißen der organischen Phase wurde bereits von Frau Dr. Schmitte beobachtet^[3], exakt ist es jedoch auf diesen Aufnahmen nicht erkennbar.

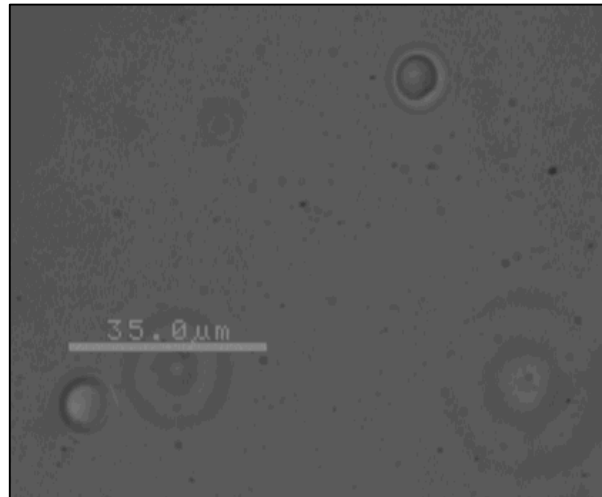


Abbildung 4-39 Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von Span80-Vesikeln in PBS-Pufferlösung, die mit Hilfe der Zentrifugationsmethode hergestellt wurden

Die Quantifizierung des Phasentransferprozesses mit dieser Methode ist mit mikroskopischen Methoden nicht möglich. Aus diesem Grund hat Frau Dr. Schmitte eine Methode eingeführt, die den Einbau der inneren Phase der Emulsionen nachweist und gleichzeitig den Phasentransferprozess quantifizieren kann. Die Basis dieser Methode ist der *Quenching*-Effekt von Carboxyfluorescein, der die Fluoreszenzemission ab einer Konzentration von ca. 20 mmol/l nahezu auslöscht^[94]. Durch diesen Effekt wird die Fluoreszenzemission der gesamten Lösung verringert, solange sich die Carboxyfluoresceinlösung im Inneren der Vesikel befindet. Diffundiert der Fluoreszenzfarbstoff aus den Vesikeln heraus oder werden diese nach dem Phasentransfer durch die Zugabe eines Detergens (Triton X-100) zerstört, erhöht sich die Konzentration in der umgebenden Lösung. Die höhere Konzentration und die damit verbundene Änderung der Fluoreszenzintensität weist die Freisetzung des verkapselten Carboxyfluoresceins nach (Abbildung 4-40).

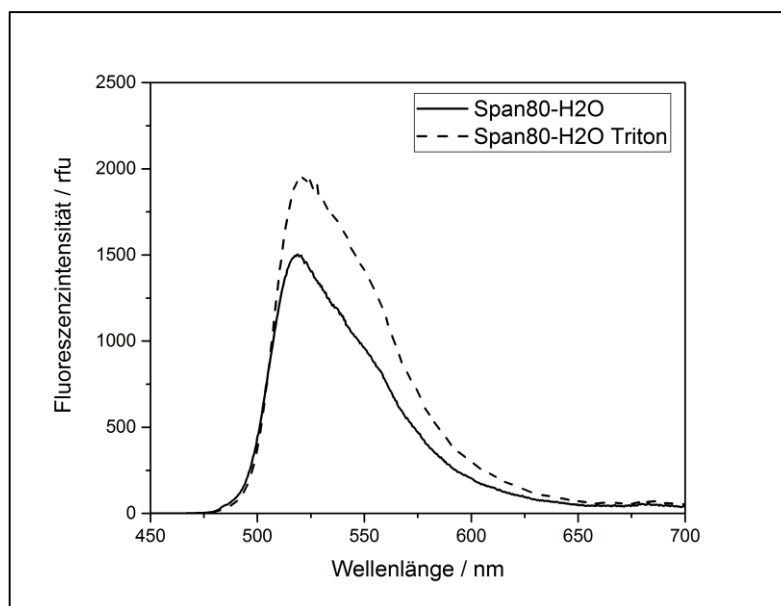


Abbildung 4-40 Fluoreszenzintensität einer Span80-Vesikellösung in Wasser vor und nach der Zugabe von Triton X-100

In Abbildung 4-40 wird anschaulich, dass die Fluoreszenzintensität vor dem Zerplatzen der Vesikel bereits einen Wert von ca. 1500 angenommen hat. Der Grund für die hohe Intensität vor der Freisetzung liegt in dem Zerfall der Emulsionstropfen an der Grenzfläche. Ein zweiter Effekt kann die Diffusion des Farbstoffs aus den Vesikeln sein. Zusätzlich können die Vesikel nach dem Phasentransfer zerplatzen und die fluoreszierende Lösung freisetzen. Der Anstieg der Fluoreszenzintensität durch die Zugabe von Triton X-100 beträgt etwa 23% und liegt damit in diesem Beispiel an der oberen Grenze aller Messungen, die in einer Übersicht in Tabelle 4-11 dargestellt sind. Die Einbaueffizienz (siehe Formel (15)) ist damit im Vergleich zu Frau Dr. Schmitte's Untersuchungen in Dodecan höher, insgesamt jedoch zu gering, um ein effektives Befüllen der Vesikel zu ermöglichen. Ursächlich für die nicht zufriedenstellende Effizienz des Phasentransfers sind die vermeintlich ungünstigen Bedingungen an der Grenzfläche. Die bereits beschriebene inhomogene Tropfengröße führt zur gröÙenselektiven Sedimentation. Somit entsteht an der Grenzfläche vor dem Start der Zentrifugation eine Schicht aus Tropfen. Diese Schicht verhindert den Phasendurchtritt einzelner Tropfen während des Zentrifugationsprozesses und führt zu unerwünschten Effekten. Zum einen koaleszieren die sich annähernden Phasengrenzen, so dass die Tropfengröße steigt und ein Teil der Tropfen ihre Ladung an die unterliegende wässrige Phase abgeben. Zum anderen entsteht eine Schicht auf der Grenzfläche, die für kleinere sedimentierende Tropfen kaum zu durchdringen ist.

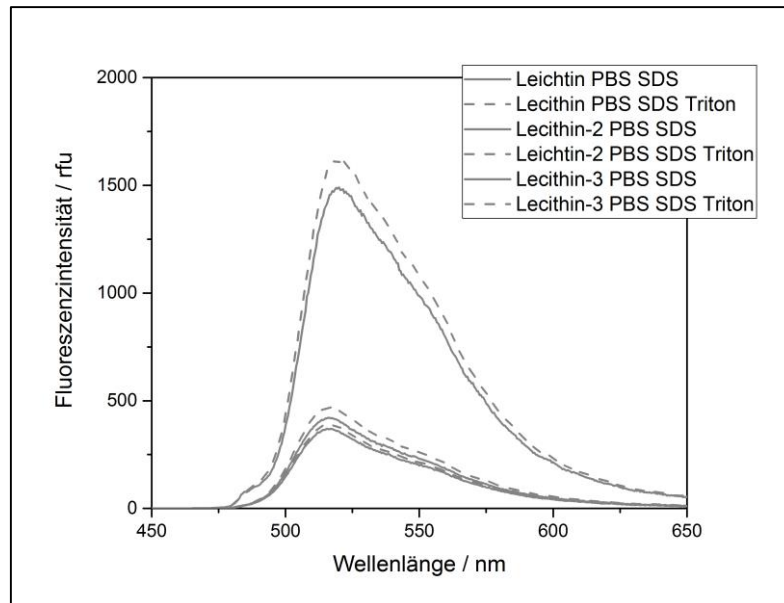


Abbildung 4-41 Drei Messungen der Fluoreszenzintensität einer Lecithin-Vesikellösung in PBS mit 0,1 mmol/l SDS vor und nach der Zugabe von Triton X-100

Am Beispiel von einer Lecithinlösung kann zudem die schlechte Steuerbarkeit des Phasentransfers veranschaulicht werden (Abbildung 4-41). Werden die Messungen unter gleichen Bedingungen mehrfach durchgeführt, unterscheiden sich die Fluoreszenzintensitäten teilweise um den Faktor 3. Auffällig ist, dass sowohl die absoluten Werte variieren als auch der Anstieg durch die Freisetzung. Daher ist der Vergleich der Fluoreszenzintensitäten miteinander wenig sinnvoll. Zusätzlich ist es notwendig, die Messungen im Fluoreszenzspektrometer unterhalb der Konzentration durchzuführen, bei der es zum *Quenching*-Effekt kommt. Anderenfalls wird die Auswertung verfälscht. Aus diesem Grund wurden die Lösungen nach jeder Messung verdünnt, ein zweites Mal analysiert und über den Verdünnungsfaktor mit der Intensität der ersten Messung verglichen.

Die Einbaueffizienz ist gleichbedeutend mit der Menge an freigesetztem Carboxyfluorescein nach der Zugabe von Triton X-100 in Relation zu der Konzentration vor der Freisetzung. Diese Konzentration kann nicht mit der Menge an eingesetztem Carboxyfluorescein gleichgesetzt werden, da ein Teil der Emulsion in der organischen Phase verbleibt. Dies konnte auch durch höhere Rotationsgeschwindigkeiten der Zentrifuge nicht vollständig unterbunden werden. Wird jedoch die Carboxyfluoresceinlösung direkt in die entsprechende Menge wässrige Phase gegeben, liegt die Konzentration um den Faktor 7-10 oberhalb der gemessenen Werte. Somit ist davon auszugehen, dass nur etwa 10-15% der eingesetzten wässrigen Phase während der Zentrifugation die Phasengrenze durchdringen.

Tabelle 4-11 Berechnete Einbaueffizienz des Phasentransferprozesses an der Isooktan/Wasser-Grenzfläche mittels Zentrifugation

Amphiphil (10 mmol/l in Isooktan)	Wässrige Phase	Mittlere Einbaueffizienz / %
Span80	Wasser	17,5
	PBS	15,7
	PBS-SDS	16,7
Brij72	Wasser	27,9
	PBS	13,9
	PBS-SDS	17,4
Lecithin	Wasser	0,3
	PBS	21,0
	PBS-SDS	8,5

Die Übersicht der Einbaueffizienz der drei Amphiphile mit jeweils drei unterschiedlichen wässrigen Phasen ist in der Tabelle 4-11 dargestellt. Im Fall von Span80 liegt die gemittelte Einbaueffizienz unter den getesteten Bedingungen bei 16-17% und damit im Durchschnitt aller Messungen. Der Einfluss der wässrigen Phasen auf die Eigenschaften der Grenzfläche scheint in diesem Fall keinen signifikanten Einfluss auf den Phasentransfer zu haben. Auffällig ist, dass dies für die anderen beiden Amphiphile nicht gilt. Brij72 in Kombination mit reinem Wasser weist die höchste Einbaueffizienz von etwa 28% auf. Diese positiven Ergebnisse sind aufgrund der bisherigen Resultate unerwartet. Zum einen war eine Bestimmung der dehnrheologischen Eigenschaften durch das Eintrüben der Grenzschicht nicht möglich, zum anderen zeigt Brij72 bei den anderen Methoden keine prävalenten Eigenschaften (Tabelle 4-14). Die langsame Diffusion von Brij72 an die Grenzfläche sollte jedenfalls nicht der Grund für die vergleichsweise hohe Transferrate sein. Die anderen wässrigen Phasen zeigen dagegen ähnliche Werte wie die Untersuchungen mit Span80 als Grenzflächenaktive Substanz. Die Kombination von Lecithin an der Grenzfläche und Wasser führt dagegen zu keinem nachweisbaren Phasentransfer. Die in Kapitel 4.3 beschriebene Ausbildung eines Feststofffilms kann auch hier als Erklärung angeführt werden. Der Anstieg der Fluoreszenz bei der Kombination von Lecithin und PBS-Puffer liegt mit 21% über dem Durchschnitt aller Messungen. Im Gegensatz zu den anderen Amphiphilen ist der Phasentransfer durch die Zugabe von SDS signifikant verringert. Insgesamt sind die Ergebnisse schwer interpretierbar, da sich keine klaren Tendenzen erkennen lassen. Die

große Anzahl an Einflussfaktoren, vor allem die Größenverteilung nach der Zerstäubung und die Alterung der Emulsionen haben einen Anteil an der Diversität.

4.5.2 Tropfenmethode

Die ermittelte Transfereffizienz der Zentrifugationsmethode ist für den gewünschten Anwendungsbereich unzureichend. Trotz der Optimierung mithilfe einer Vielzahl untersuchter Systeme liegen die Einbaueffizienzen im Durchschnitt bei nur etwa 15%. Somit wird die Notwendigkeit der Entwicklung einer abgewandelten Methode deutlich. Im Fokus steht die gezielte Generierung einzelner Tropfen mit einem Durchmesser im unteren Mikrometerbereich, welche in einem zweiten Schritt durch die Grenzfläche geleitet werden sollen. Aus diesem Grund wurde eine Methode entworfen, die Emulsionstropfen separiert über eine pumpengetriebene Apparatur herstellen kann.

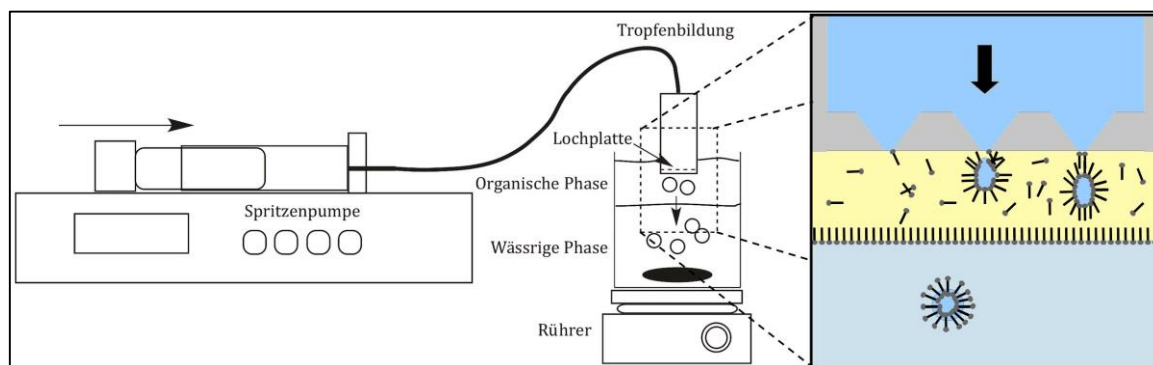


Abbildung 4-42 Schematische Darstellung der Apparatur zur Tropfenherstellung und dem anschließenden Phasentransfer

Die innere Phase wird von einer Spritzenpumpe mit einer Flussrate von 0,5-2,0 ml/h über einen Schlauch in die Halterung für die Lochplatte aus Zinn gedrückt (Abbildung 4-42). Das Volumen der Spritze beträgt 50 ml, so dass eine kontinuierliche Herstellung über viele Stunden möglich ist. Das Plättchen, das in Zusammenarbeit mit der temicon GmbH entwickelt wurde, besitzt einen Außendurchmesser von 1 cm und einen gelochten Bereich mit einem Durchmesser von 0,6 cm in der Mitte. Der Abstand zwischen den Löchern beträgt 100 μm und die Dicke des Plättchens 30 μm . Es wurden auch alternative Plättchen mit einem Lochabstand von 500 μm getestet, diese erwiesen sich jedoch durch die geringeren Flussraten als unvorteilhaft. Konische Vertiefungen und eine Antihafbeschichtung mit fluorierten Siloxanen ermöglichen der wässrigen Phase, die Löcher mit einem Durchmesser von 1-5 μm zu durchdringen (Abbildung 4-43). An der Unterseite des Plättchens entstehen durch den erhöhten Innendruck Tröpfchen. Die amphiphilen Moleküle in der organischen Phase adsorbieren unmittelbar nach der Ausbildung der Phasengrenze und bilden eine

Monoschicht aus. In Folge dessen sinkt die Grenzflächenspannung, was zu einer relativ einfachen Verformbarkeit der Tropfen führt. Vergleichbar mit den Untersuchungen am Pendant-Drop-Tensiometer kommt es einer Vergrößerung des Tropfendurchmessers bis zum Abriss des Tropfens. Die Tröpfchen besitzen eine höhere Dichte als die umgebende Phase, daher sinken sie nach dem Abtrennen von dem Plättchen in der organischen Phase ab.

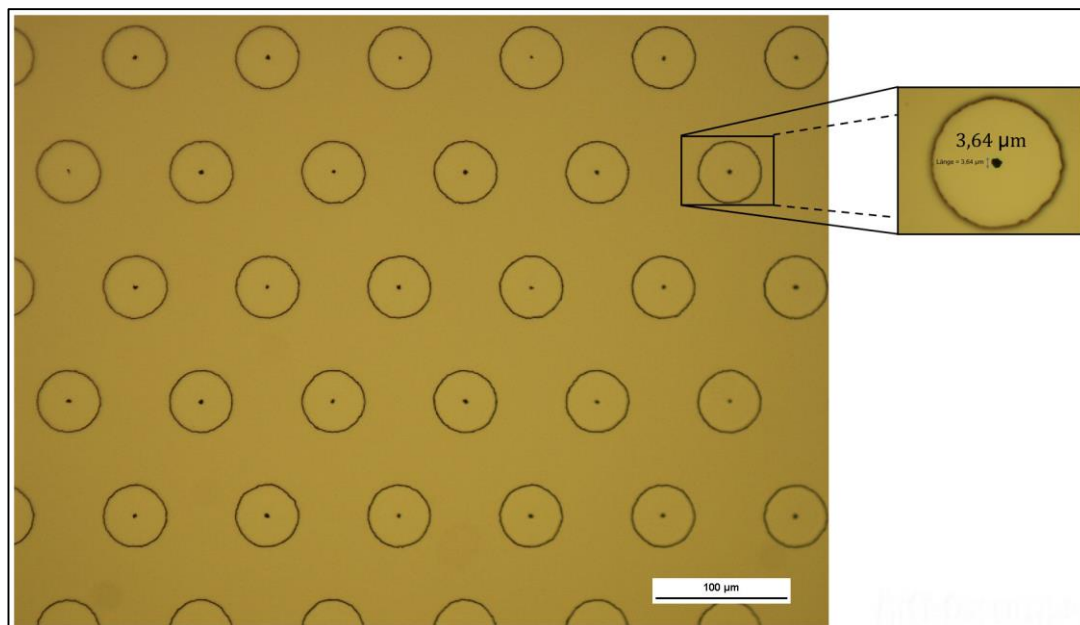


Abbildung 4-43 Mikroskopische Teilaufnahme der Oberseite des Zinn-Plättchens zur Herstellung der Emulsionstropfen. Der vergrößerte Teil zeigt eine einzelne konische Vertiefung in deren Mitte ein Loch mit einem Durchmesser von 3,64 µm ist

Die Analyse der Tropfendurchmesser in Isooktan geschah durch das Auffangen einer angefärbten, wässrigen Phase in einer Teflonschale. Die Farbe Anilinblau erhöht den Kontrast gegenüber dem weißen Hintergrund, so dass auch besonders kleine Tropfen sichtbar gemacht werden. Die Tropfenkontur konnte mit einem Auflichtmikroskop (Keyence VHX-2000) vermessen werden. Abbildung 4-44 zeigt beispielhaft die Verteilung der Tropfen und Tropfengröße auf dem Boden der Teflonschale.

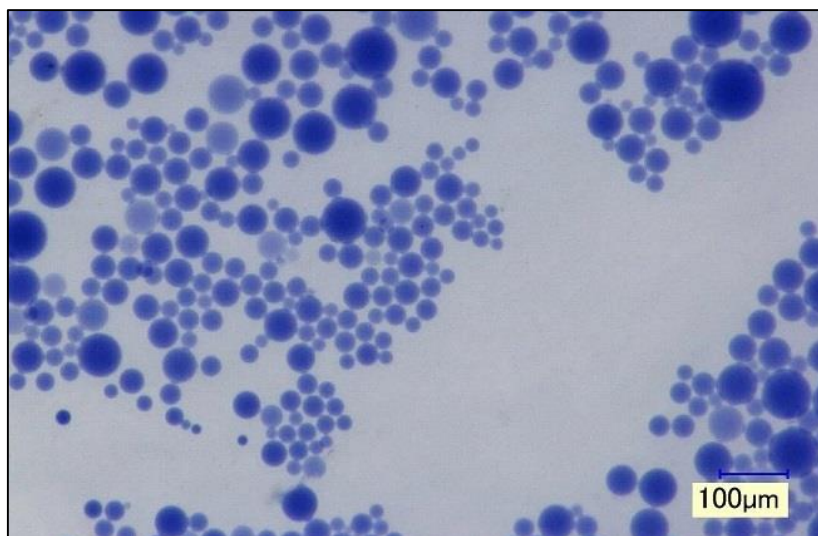


Abbildung 4-44 Angefärbte Tropfen (Anilinblau in PBS-Puffer) die mittels Zinn-Plättchen in Isooktan mit Span80 (10 mmol/l) generiert wurden

Es ist zu erkennen, dass die Tropfen nicht in einer monodispersen Größenverteilung vorliegen und im Vergleich zu dem Lochdurchmesser einen deutlich erhöhten Durchmesser aufweisen (Abbildung 4-44). Der gemittelte Durchmesser weicht unter den drei untersuchten Amphiphilen nur wenig ab und liegt durchgehend bei ca. 50 μm . Die größte Abweichung ist für Brij72 mit einem Mittelwert ist $60 \pm 28 \mu\text{m}$ messbar. Die Höhe des Standardfehlers kann zu einem großen Teil durch die unterschiedlich großen Löcher des Plättchens zurückgeführt werden. Diese Varianzen treten in Folge des lithografischen Produktionsprozesses auf. Die Geschwindigkeiten der Tropfenbildung und die Kontaktfläche mit dem Plättchen variieren daher und das Ablösen von der Oberfläche geschieht nach dem Erreichen von nicht einheitlichen Tropfenvolumina. Zusätzlich konnte unter dem Mikroskop in wenigen Fällen die Koaleszenz benachbarter Tropfen beobachtet werden, was ebenfalls einen Effekt auf die Tropfengröße hat und die Entstehung besonders großer Tropfen begünstigt. Zur Unterdrückung der Koaleszenzprozesse wurde die Dauer der Tropfenbildung auf 120 s beschränkt, so dass die Dichte der Tropfen auf der Oberfläche gering bleibt. Darüber hinaus wurden die ausgewerteten Aufnahmen unmittelbar nach dem Abschalten der Spritzenpumpe durchgeführt. Kommt es zum Absinken der Tropfen auf die Öl/Wasser-Grenzfläche, bleiben die Tropfen liegen und durchdringen die Grenzfläche nicht. Der Phasentransfer kann erst durch das Anlegen einer Strömung an der Grenzfläche erreicht werden (Abbildung 4-45). Anders als in der Literatur^[135] wird eine turbulente Strömung durch einen Stabrührer bzw. einen Rührfisch angelegt.

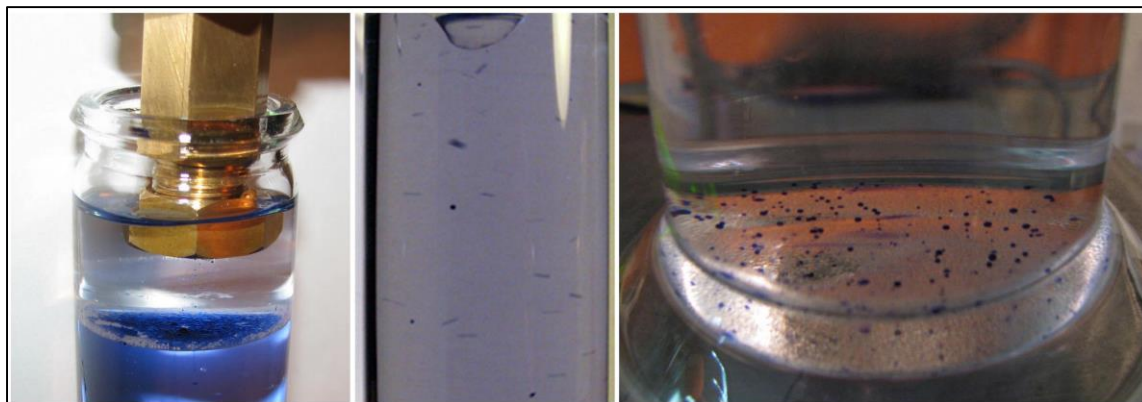


Abbildung 4-45 Emulsionstropfen auf der Grenzfläche nach Herstellung mit dem Zinn-Plättchen (links). Vesikel nach dem Phasentransfer in der Strömung (mitte). Vesikel mit einer erhöhten Dichte nach dem Phasentransfer auf dem Boden eines Gefäßes (rechts)

Die Strömung verursacht Deformationen an der Grenzfläche, die den Phasentransfer ermöglichen. Während der Rotation der Tropfen auf der Phasengrenze kommt es in unregelmäßigen Abständen zu einer Einschnürung der Tropfen und zu dem gewünschten Phasentransfer. In der Mitte der Strömung entsteht durch den Geschwindigkeitsgradienten in der Flüssigkeit eine trichterförmige Vertiefung, an deren tiefsten Punkt der Phasentransfer vermehrt auftritt. Diese strömungsinduzierten Effekte führen nicht nur zum Phasentransfer, sondern bewirken auch eine Kollision der Tröpfchen an der Grenzfläche. Dies erhöht die Tendenz des Zusammenschlusses der Tröpfchen und vergrößert ihren mittleren Durchmesser. Wird die organische Phase ohne den Zusatz von Amphiphilen eingesetzt, findet kein Phasentransfer statt und die Emulsionstropfen zerplatzen an der Grenzfläche. Bereits mit bloßem Auge sind viele der Vesikel bzw. Doppelemulsionstropfen nach dem Phasentransfer zu erkennen (Abbildung 4-45). Eine weitere Beobachtung trägt zum Anstieg des Durchmessers bei. Während des Durchtritts der Phasengrenze reißen die Tropfen organische Phase mit und es bildet sich ein dünner Film auf der Außenseite. Diese dünne Schicht führt aufgrund der geringen Dichte des Isooktans ($0,69 \text{ g/cm}^3$) zum Aufrahmen der Tröpfchen. Damit handelt es sich definitionsgemäß um eine (W/O/W)-Doppelemulsion vom Typ A mit einer sehr dünnen Ölschicht und nicht um Vesikel. Bei eingeschalteter Strömung bewegen sich die entstandenen Doppelemulsionstropfen in Strömungsrichtung durch die wässrige Phase. Der Einfluss der Schwerkraft wird durch die turbulente Strömung überlagert. Zusätzlich kann die Zugabe von Saccharose (200 mmol/l) in die innere Phase das Aufrahmen kompensieren (Abbildung 4-51). Die Zuckerlösung besitzt eine Dichte von $1,024 \text{ g/cm}^3$. Wird die Strömung nach der Herstellung der Tropfen abgestellt, sorgt diese Konzentration für Doppelemulsionstropfen, die in der wässrigen Phase schweben. Abhängig von dem Verhältnis der Inneren Phase zur Ölphase kann es auch zu einer Überkompensation kommen und die

Tropfen Sedimentieren (Abbildung 4-45). Die Ermittlung der Tropfengröße nach dem Phasentransfer wurde demnach ausschließlich mit der saccharosehaltigen, wässrigen Phase durchgeführt (Abbildung 4-46).

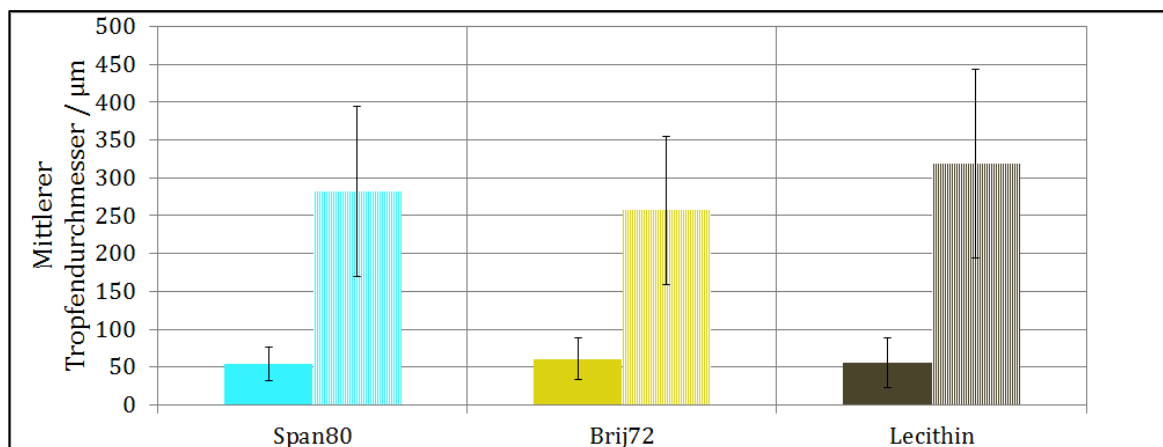


Abbildung 4-46 Größe der Emulsionstropfen und der Vesikel/Doppelemulsionstropfen nach der Herstellung mittels Lochplatte bzw. dem strömungsinduzierten Phasentransfer

Die durchschnittliche Größe der Doppelemulsionstropfen nach dem Phasentransfer beträgt über 250 µm. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Amphiphilen relativ gering. Die Standardabweichungen sind wiederum hoch, sie betragen 30-40% des Messwerts. Die Streuung hat damit ein ähnliches Ausmaß wie bei den Emulsionstropfen. Insgesamt gelangt jedoch nicht jeder Tropfen durch die Grenzfläche. Die Strömung zerstört in vielen Fällen die Emulsionstropfen bereits an der Grenzfläche und die innere Phase wird freigesetzt. Das Anfärben der inneren Phase ermöglicht durch das Anlegen einer definierten Flussrate die Bestimmung der Transfereffizienz (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 Transfereffizienz von PBS-haltigen Emulsionstropfen. Die Tropfen wurden mit Hilfe einer Lochplatte bei einer Flussrate von 2,0 ml/h über einen Zeitraum von 30 min hergestellt

Amphiphil (10 mmol/l)	Span80	Brij72	Lecithin
Transfereffizienz / %	31 ± 11	22 ± 9	19 ± 14

Die Transfereffizienz ist im Vergleich zu der Zentrifugationsmethode gestiegen. Mehr als die Hälfte der Tropfen zerplatzt dennoch beim Phasentransfer. Das gezielte Zerstören der Strukturen durch die Zugabe von Triton X-100 gibt Aufschluss über den gesamten Farbstoff in der wässrigen Phase. Die höchste Effizienz weist die Span80-Lösung auf, hier ist nach den 30 min noch circa ein Drittel der inneren Phase in den Tröpfchen eingebaut. Die Stabilität der gebildeten Strukturen ist nur für wenige Stunden gegeben (Kapitel 4.5.5). Der Einbau der organischen Phase führt zu einem Dichteunterschied, der zu einer Annäherung an die

Phasengrenzen führt und sich somit negativ auf die Haltbarkeit der gefüllten Doppelemulsionstropfen auswirkt.

4.5.3 Strahlmethode

Die bislang gezeigten Methoden schaffen es nicht, den Phasentransfer in einem für technische Anforderungen benötigten Maß an Effizienz durchzuführen. Ziel ist es weiterhin, nahezu beliebige Flüssigkeiten in einer wässrigen Phase mit einer Membran zu umgeben und somit zu verkapseln. Die geringe Effektivität sorgt für die unerwünschte Anreicherung der zu verkapselnden Substanz in der umgeben Phase. Zu diesem Verhalten tragen die komplementären Lösungseigenschaften der organischen Phase bei. Aus diesem Grund wird in diesem Abschnitt ein Prozess beschrieben, mit dem die Verkapselung und der Phasentransfer in einem Schritt ablaufen.

Zunächst wird die Generierung eines Flüssigkeitsstrahls analysiert, der mit Hilfe einer Spritzenpumpe die Flüssigkeit durch eine Kanüle drückt. Wird die Flussrate in einem definierten Bereich gewählt, durchdringt dieser Strahl die Grenzfläche und reißt einen dünnen Film organischer Phase mit. Der Film verhindert das Mischen der wässrigen Phasen, indem er die innere Phase vollständig umgibt. In der wässrigen Phase bilden sich sodann einzelne umhüllte Tropfen aus (Abbildung 4-47). Es entstehen Doppelemulsionen vom Typ A, deren Größe sowie Zusammensetzung sich flexibel über den Innendurchmesser der Kanüle und der Flussrate steuern lassen. Als Standardsystem wurde für diese Experimente eine Span80-Lösung in Isooktan mit einer Konzentration von 10 mmol/l verwendet. Der Einsatz anderer Amphiphile hat hier sehr wenig Einfluss auf die Morphologie der Emulsion, so dass auf eine Variation verzichtet wurde.

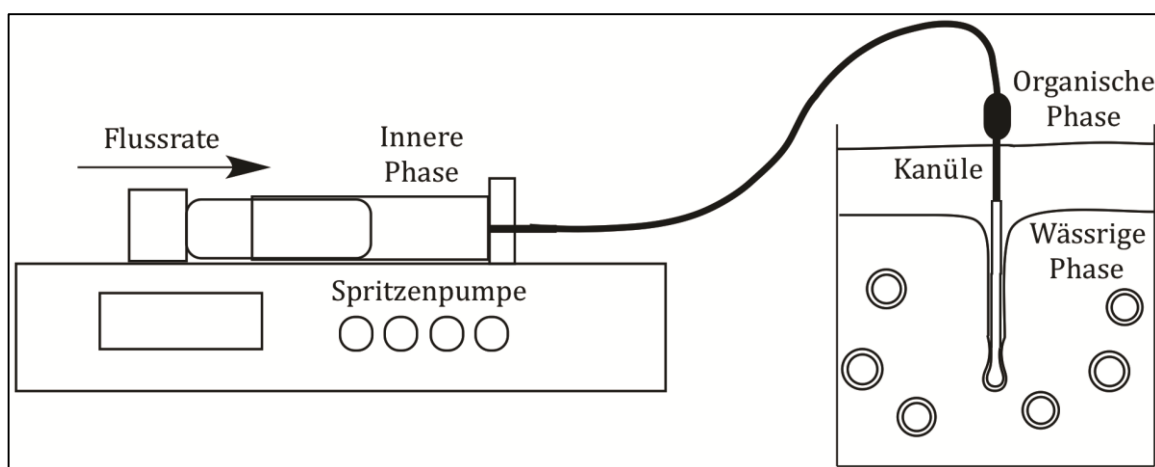


Abbildung 4-47 Schematische Darstellung der Apparatur zur Herstellung von Doppelemulsionstropfen durch Phasentransfer eines Flüssigkeitsstrahls

Der Mechanismus des Verfahrens ist eine Kombination der Methoden von Takeuchi^[136] *et al.*, der ein langsames Abschnüren der wässrigen Phase zeigt und Stachowiak^[137] *et al.*, dessen mikrofluidischer Jet eine Doppelschicht durchbricht. In der Abbildung 4-48 ist ersichtlich, dass sich einzelne Tropfen in der wässrigen Phase von dem Strahl abschnüren. Dieses bekannte Phänomen wird durch das Abbremsen des Flüssigkeitsstroms und nicht laminare Strömungen im Umfeld des Strahls erzeugt^[138]. Eine Voraussetzung für die Ausbildung einer geschlossenen Schicht ist eine, an die Flussrate angepasste Viskosität und eine ausreichend hohe Konzentration an Amphiphilen. Wird die Flussrate zu hoch gewählt, zerstört dies den dünnen Film und die Einbaueffizienz nimmt ab.

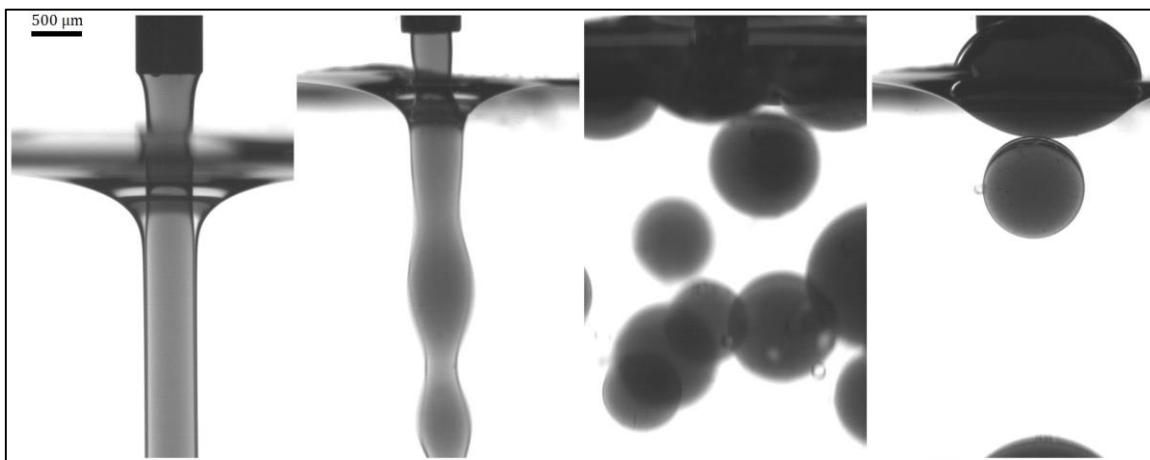


Abbildung 4-48 Fotos des Phasentransfers eines Flüssigkeitsstrahls (links) und der Tropfenbildung in der wässrigen Phase (rechts). Der Innendurchmesser der Kanüle beträgt 510 µm

Die Schicht um die Tropfen verteilt sich durch die Dichtedifferenz der Phasen nicht homogen um die Tropfen, sondern bildet auf der Oberseite eine dickere linsenförmige Schicht aus (Abbildung 4-50). Wird eine konstante Flussrate angelegt, können nahezu monodisperse Größenverteilungen erreicht werden. Es gibt allerdings immer einige Tropfen mit wesentlich größeren Durchmessern. Diese lassen sich durch die schnelle Generierung der Tropfen über turbulente Strömungen nicht vermeiden. Die Bedingungen der Tropfenbildung sind durch diese Effekte nicht immer exakt einheitlich. Aus den vermessenen Tropfen ist ersichtlich, dass die einzelnen sehr großen Tropfen die Standardfehler des Mittelwerts anheben.

Tabelle 4-13 Mittlere Durchmesser der Doppelemulsionstropfen in Abhängigkeit der verwendeten Kanüle

Innendurchmesser der Kanüle / μm	100	150	510
Mittlerer Durchmesser der Doppelemulsionstropfen / μm	283 ± 104	380 ± 142	1135 ± 357
Anzahl vermessener Tropfen	100	100	205

Die Tabelle 4-13 stellt die mittleren Tropfendurchmesser für die drei verwendeten Kanülen dar. Wird eine typische Flussrate von 200 ml/h angelegt, kommt es bei einem Kanüleninnendurchmesser d_i von 150 μm zu einem mittleren Tropfendurchmesser d_m von 380 μm . Eine etwas kleinere Kanüle ($d_i = 100 \mu\text{m}$) produziert kleiner Tropfen ($d_m = 283 \mu\text{m}$) bei einer Flussrate von nur 80 ml/h. Die Verwendung einer großen Kanüle mit einem Innendurchmesser von etwa einem halben Millimeter konnte aufgrund der hohen Flussrate nicht mit der Spritzenpumpe durchgeführt werden, sondern musste manuell erfolgen. Die Flussrate dieser Untersuchungen konnte durch wiederholte Messung der Durchflusszeit einer 50 ml Spritze auf etwa 1200 ml/h abgeschätzt werden. Die Durchmesser der Tropfen liegen für dieses System im Durchschnitt bei über einem Millimeter. Diese Werte zeigen, dass sich die Tropfengröße durch die Wahl des Kanüleninnendurchmessers einstellen lässt. Die generierten Tropfen nehmen einen Durchmesser an, der 30-40% über dem doppelten Innendurchmesser der Kanüle liegt.

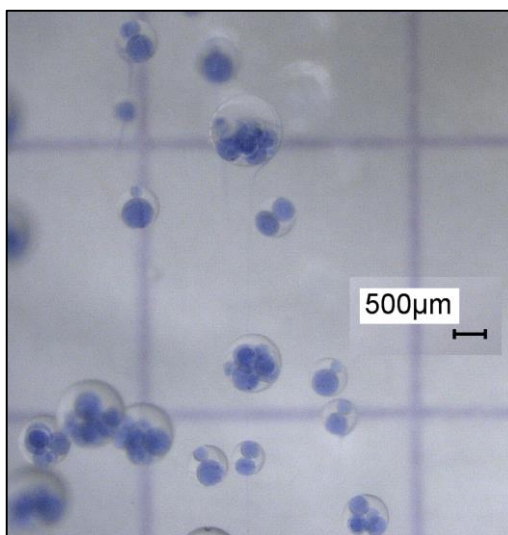


Abbildung 4-49 Doppelemulsionstropfen, die durch den Phasentransfer eines Flüssigkeitsstrahls hergestellt wurden. Der Innendurchmesser der Kanüle beträgt 150 μm und die Flussrate 150 ml/h

Neben dem Innendurchmesser der Kanüle ermöglicht das Verfahren auch eine Variation des Volumenstroms. Wird die mittlere Kanüle ($d_i = 150 \mu\text{m}$) mit einer um 25% verminderten Flussrate von 150 ml/h eingesetzt, lassen sich Doppelemulsionen vom Typ B mit mehreren internen Tropfen herstellen (Abbildung 4-49). Der Mechanismus dieses Prozesses lässt sich derart beschreiben: Durch den Flüssigkeitsstrahl bildet sich eine Vertiefung in der Grenzfläche aus. Erst nachdem sich eine gewisse Menge wässrige Phase in der Vertiefung gesammelt hat, nabelt sich die Vertiefung in die wässrige Phase ab. Durch das Ablenken des Strahls in der Vertiefung bilden sich mehrere einzelne Tropfen aus. Die Aufzeichnung dieses Prozesses war aufgrund der Geschwindigkeit nicht möglich.

Insgesamt macht dieser Prozess die Flexibilität des Verfahrens deutlich. Die Eigenschaften der Tropfen lassen sich über den Volumenstrom und die Kanüle an die Erfordernisse einstellen.

Im Folgenden wird näher auf die detaillierte Beschreibung des Systems, insbesondere die Konsequenzen des Aufrahmens, eingegangen. Die gelbe Färbung, wie sie in der Abbildung 4-50 zu sehen ist, dient der besseren Darstellung und wurde mit dem lipophilen Farbstoff Nilrot erreicht. Die innere Phase ist eine, mit Anilinblau angefärbte, PBS-Puffer-Lösung.

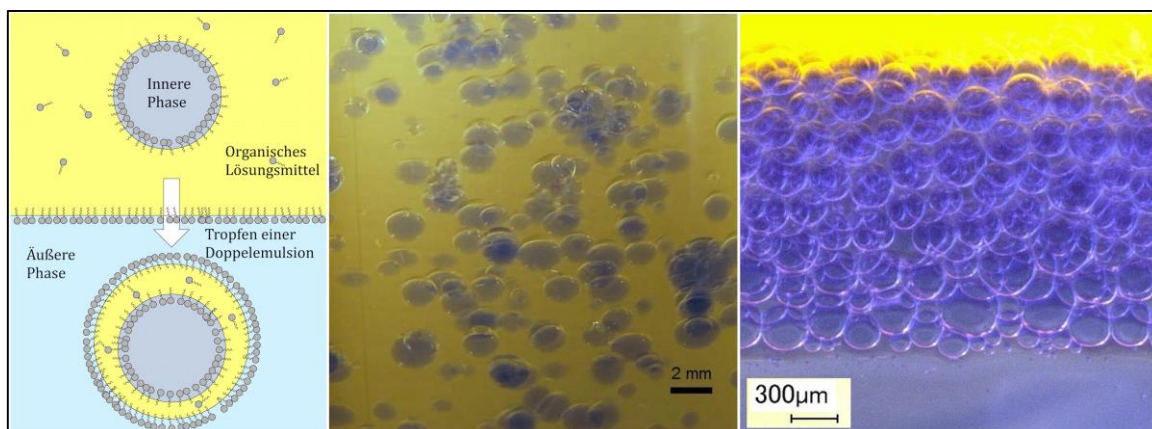


Abbildung 4-50 Schematische Darstellung des Phasentransfers mit Ausbildung der Adsorptionsschichten an den Phasengrenzen (links). Doppelemulsionstropfen in der äußeren Phase (mitte). Aufgerahmte Doppelemulsionstropfen, die sich an der Grenzfläche zusammengelagert haben (rechts)

Die organische Phase befindet sich zwischen zwei wässrigen Phasen und enthält einen Überschuss an amphiphilen Molekülen. Die hydrophoben Eigenschaften sorgen für eine effektive Abtrennung von äußerer und innerer Phase. In Untersuchungen zu Doppelemulsionen hat sich jedoch gezeigt, dass Diffusionsprozesse dennoch in einem signifikanten Maß ablaufen und somit die Freisetzung beeinflussen^[139]. Zusätzlich geschieht die Freisetzung der Innere Phase ist durch das Aufreißen der organischen Phase. Dieser - im Detail in Kapitel 2.1.6 beschriebenen Prozess - ist hier entscheidend. Das Aufrahmen führt in

der Emulsion zu einem unmittelbaren Kontakt der Grenzflächen und damit zu Koaleszenz. Verbinden sich mehrere Tropfen, wächst die organische Schicht auf der Oberseite der Tropfen, wodurch es zum Aufplatzen kommt.

Zur Stabilisierung von Doppelemulsionen werden in der Literatur zumeist wasserlösliche Verdickungsmittel verwendet. Diese verringern die Bewegung in der Lösung zur Verhinderung von Koaleszenzprozessen. Zwei Beispiele sind Polyethylenglycollösungen und Xanthanlösungen, die dem Aufrahmen und somit der Destabilisierung entgegenwirken^[140].

4.5.4 Ausbildung von Flüssig/Flüssig-Schäumen

In diesem Abschnitt wird eine Möglichkeit gezeigt das Aufrahmverhalten der Doppelemulsionen zu nutzen und diese gleichzeitig weiter zu stabilisieren. Der Prozess wird durch die Koaleszenz der organischen Phase erst möglich. Wird nach dem Phasentransfer keine Strömung angelegt sammeln sich die Tropfen unterhalb der Grenzfläche und bilden dort eine dichte Schicht aus (Abbildung 4-51).

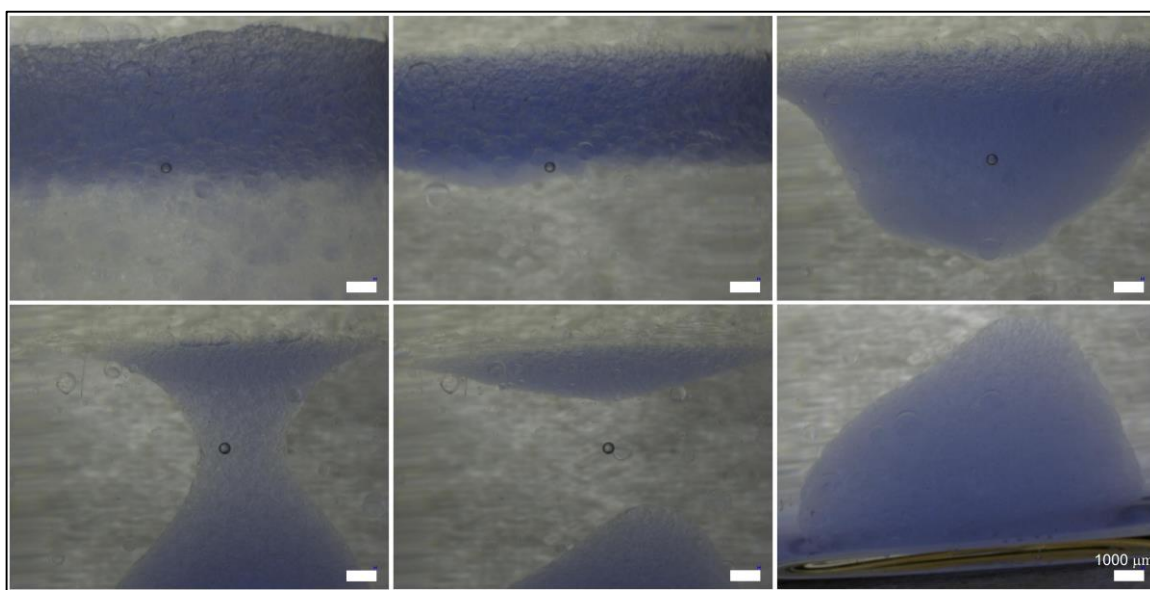


Abbildung 4-51 Doppelemulsionstropfen einer 200 mM Saccharoselösung in PBS-Puffer, die mit Anilinblau angefärbt wurde, an der Unterseite der Wasser/Öl-Grenzfläche. Die zusammengelagerten Tropfen bilden eine schaumartige Struktur, die nach einer Zeit absinkt

Der direkte Kontakt der äußeren Grenzflächen führt nach wenigen Sekunden zum Zusammenlagern einzelner Hüllen aus organischer Phase. Dieser Prozess ist in der Regel nach 2-3 Minuten abgeschlossen und es hat sich eine schaumartige zusammenhängende Struktur gebildet (Abbildung 4-51). Somit wird ein kohärentes Netzwerk aus organischer Phase geschaffen. In der Literatur sind solche Strukturen unter dem Begriff *biliquid foams*, also Flüssig/Flüssig-Schäume, bekannt^[141]. Die leichtere organische Phase ist bestrebt

zwischen den wässrigen Tröpfchen aufzusteigen. Eine Aufnahme (Abbildung 4-52) zeigt die Zwischenräume der Tropfen, durch welche die organische Phase nach oben abfließen kann. Dadurch wird nach ein paar Minuten eine Abwandlung der Tropfenkontur von einer runden zu einer eckigen Form zu erkennbar. Die Tropfen in dem rechten Teil der Abbildung 4-52 weisen im oberen Bereich die runde Struktur eines Kugelschaums auf. Im unteren Bereich besitzt der Schaum die Form eines Polyederschaums mit einem geringeren Anteil der kontinuierlichen Phase. Es ist erkennbar, dass die organische Phase langsam nach oben hin abfließt und sich die in Abbildung 4-51 gezeigten Strukturen eines vollständigen Polyederschaums ausbilden.

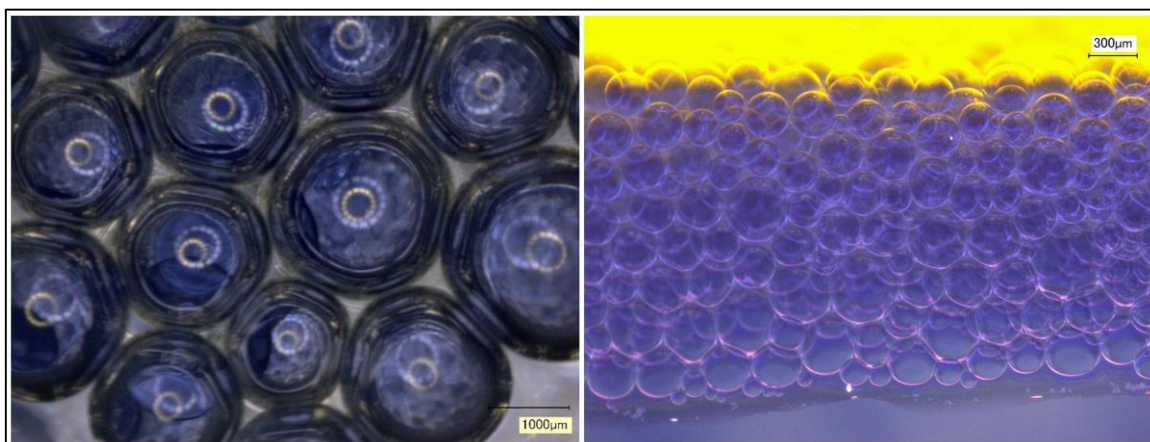


Abbildung 4-52 Flüssig/Flüssig-Schaum an der Phasengrenze (perspektivisch von oben und von der Seite)

Die Tropfen sind demzufolge von dünner werdenden Lamellen umgeben (Abbildung 4-51). Im Verlauf von oben links nach unten rechts sinkt der Polyederschaum nach drei Minuten durch die erhöhte Dichte der inneren Phase ab. Die Saccharoselösung (200 mM) im Inneren hat eine Dichte von $1,024 \text{ g/cm}^3$ und liegt damit oberhalb der Dichte der Pufferlösung von $1,004 \text{ g/cm}^3$. Es ist davon auszugehen, dass die Dichte des Flüssig/Flüssig-Schaums kurz vor dem Absinken der Dichte der Pufferlösung entspricht. Die Dichtedifferenz $\Delta\rho_{IP}$ zwischen der Pufferlösung und dem Isooktan nimmt einen Wert von $0,314 \text{ g/cm}^3$ an. Wird dieser Wert durch die Dichtedifferenz zwischen Isooktan und der inneren Phase (200 mmol/l Saccharoselösung) $\Delta\rho_{IS}$ geteilt, kann der Dispersephasenanteil φ für die aufkonzentrierten Emulsionstropfen berechnet werden (41).

$$\varphi = \Delta\rho_{IP} / \Delta\rho_{IS} \cdot 100 = 94,0\% \quad (41)$$

Somit ergibt sich ein Anteil von unter 6% organischer Phase in den absinkenden Schaumstrukturen. Beim Übergang vom Kugelschaum zum Polyederschaum liegt der Anteil dagegen noch bei etwa 36% (siehe Kapitel 2.1.3).

Der Vorteil der geringen Viskosität von Isooktan zeigt sich demnach in dem Flüssig/Flüssig-Schaum. Circa 30% des Volumenanteils fließen innerhalb von wenigen Minuten aus den Aggregaten ab. Die Lamellen zwischen den Tropfen bleiben trotzdem stabil und die zum Auftrennen der Aggregate notwendigen Kräfte sind klein genug, um ein effektives Auftrennen zu ermöglichen. Das Anlegen einer turbulenten Strömung vereinzelt die Tropfen wieder (Abbildung 4-53).

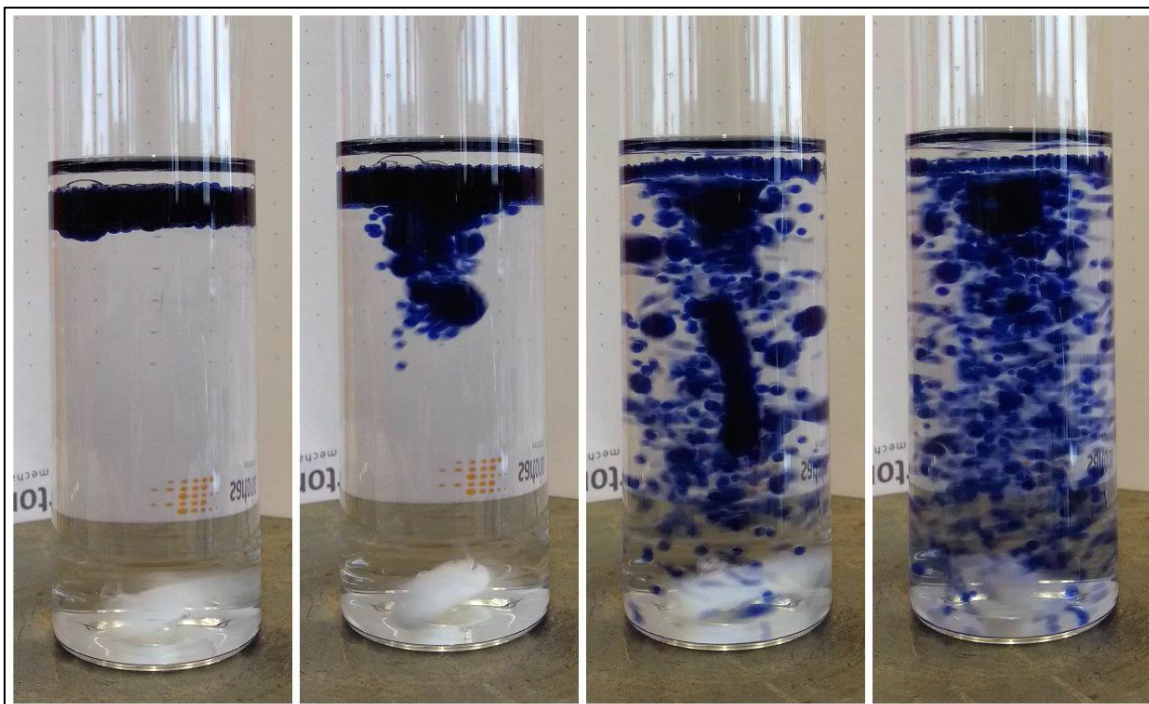


Abbildung 4-53 Auftrennen der zusammengelagerten Emulsionstropfen über eine turbulente Strömung. Innere und äußere Phase sind eine PBS-Pufferlösung

Die Versuche in Abbildung 4-53 zeigen die Verwendung von wässrigen Phasen mit identischer Dichte. Die Emulsionstropfen wurden zur Veranschaulichung mit einer großen $d_i = 510 \mu\text{m}$ Kanüle hergestellt, so dass die einzelnen Tropfen ohne die Verwendung eines Mikroskops gut sichtbar sind. Wie bereits in der Abbildung 4-51 gezeigt, sammeln sich die Tropfen an der Grenzfläche. In diesem Fall sinken die schaumartigen Strukturen jedoch nicht ab, sondern werden durch die turbulente Strömung an die Unterseite des Gefäßes gezogen. Dort werden die Dopplemulsionstropfen wieder vereinzelt.

Der Vorgang vermindert somit die Dicke der Ölschicht signifikant und verlangsamt damit das Aufrahmen. Außerdem ist feststellbar, dass die einzelnen Tropfen eine gute mechanische

Stabilität besitzen und selbst durch den Rührfisch nicht zerstört werden. Der Prozess ermöglicht somit die Herstellung von Doppelemulsionen, die von einer besonders dünnen Schicht organischer Phase umgeben sind.

4.5.5 Stabilität der Doppelemulsionen

Zur Quantifizierung der Stabilität wurden die Doppelemulsionen mit einem verkapselten Farbstoff zeitabhängig analysiert. Aus den Kanülen (Kapitel 4.5.3) wurde diejenige mit einem Innendurchmesser von 150 μm für die folgenden Messungen ausgewählt. Das eingesetzte Volumen der inneren Phase und der organischen Phase wurde auf 5 ml festgelegt. Dies ermöglicht die Herstellung der Doppelemulsion, ohne den Druck durch die aufruhenden Tropfen an der Grenzfläche groß werden zu lassen und damit das Zerplatzen zu begünstigen. Der Versuchsaufbau ist in der Abbildung 4-54 zu sehen.

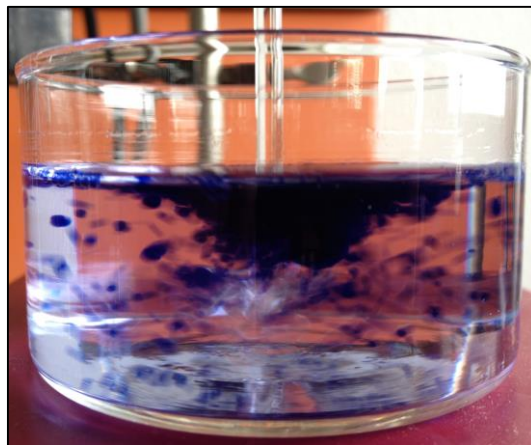


Abbildung 4-54 Doppelemulsionstropfen in der Strömung des Stabührers in dem für Stabilitätsmessungen eingesetzten Becherglas

Das Gefäß für diese Messungen wurde ebenfalls so gewählt, dass die Größe der Grenzfläche das störungsfreie Aufrahmen der Tropfen fördert. Die Strömung wurde durch einen Stabührer mit einer konstanten Umdrehungsgeschwindigkeit von 180 U/min induziert. Aus der kontinuierlichen Phase mit einem Volumen von 80 ml konnten, zur Analyse im UV-Vis Spektrometer, Aliquote mit einem Volumen von 1 ml entnommen werden. Um zu verhindern, dass die kleinen Doppelemulsionstropfen in die Aliquote gelangen, wurde eine Glasröhre mit einem Filter eingesetzt. Der Filter ist für die organische Phase der Emulsionstropfen undurchlässig, für den Farbstoff dagegen durchlässig. Die Ergebnisse einer beispielhaften Messung mit Span80 in Isooktan und PBS-Puffer als wässriger Phase sind in der Abbildung 4-55 dargestellt.

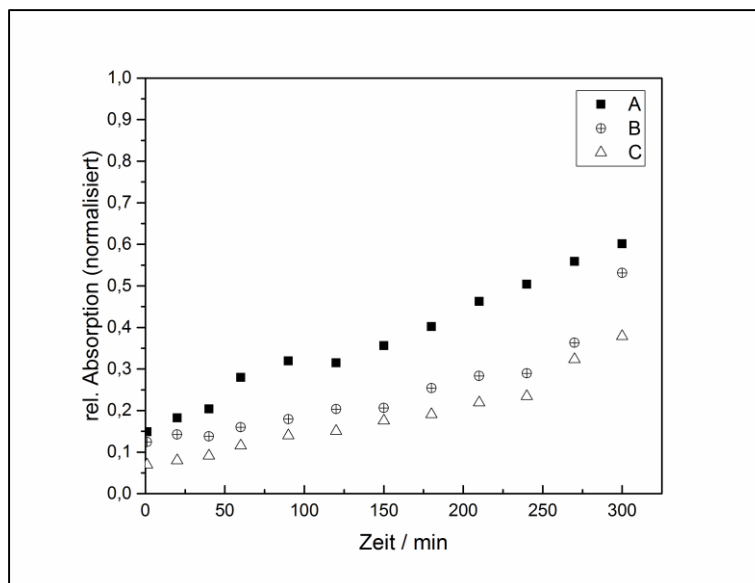


Abbildung 4-55 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau im UV-Vis-Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Span80 stabilisierte Dopplemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind (■), sich in einer Strömung befanden (⊕) und ein Teil der organischen Phase abgeflossen ist (Δ)

Die Konzentration des Anilinblaus nimmt über den beobachteten Zeitraum von fünf Stunden kontinuierlich zu. Das Aufbrechen der Emulsion am Ende der Messung mit Hilfe von Triton X100 ermöglicht die Normierung der Konzentrationsverläufe, wie sie in der Abbildung 4-55 dargestellt sind, auf den erhaltenen Maximalwert. Die unterschiedlichen Verläufe der drei Messreihen sind auf die getesteten Bedingungen nach dem Phasentransfer zurückzuführen. Im ersten Fall (■) stehen die aufgestiegenen Tropfen in direktem Kontakt mit der Grenzfläche (vergl. Abbildung 4-52). Es wird demnach keine Strömung angelegt, so dass die Dichtedifferenz die Tropfen gegeneinander drückt und Koaleszenzprozesse induziert werden. Die Stabilität ist dementsprechend gering. Der Kontakt zwischen den Tropfen und der umgebenden wässrigen Phase ist in diesem Fall minimiert; er beschränkt sich auf die Unterseite der Tropfenschicht. Diffusionsvorgänge die zur Freisetzung des Farbstoffs führen finden deshalb in vergleichsweise geringem Maß statt. Des Weiteren kann ein diffusionskontrollierter Prozess durch den annähernd linearen Konzentrationsanstieg ausgeschlossen werden. Für Diffusionsprozesse ist für vergleichbare Fälle von einem exponentiellen Anstieg der Farbstoffkonzentration auszugehen^[142]. Auch unter den anderen dargestellten Bedingungen (Tabelle 4-14) kommt es nicht zu einer asymptotische Näherung an einen Maximalwert. Die Stabilitätsunterschiede der getesteten Bedingungen sind dennoch signifikant. Befinden sich die Tropfen in einem konstanten Strom (⊕), wird die Freisetzung verzögert. Die höchste Stabilität ist für den dritten Prozess festzustellen. Dank des Abfließens eines Teils der organischen Phase (Δ) (siehe Kapitel 4.5.4) lässt sich die Stabilität steigern.

Die höhere Stabilität dieser beiden Prozesse spricht ebenfalls eindeutig gegen einen diffusionskontrollierten Vorgang. Außerdem liegen die Tropfen in dem wässrigen Medium vereinzelt vor, so dass die Kontaktfläche in beiden Fällen groß ist. Demnach ist davon auszugehen, dass eine Instabilität der Doppelemulsionstropfen für die Freisetzung verantwortlich ist.

Durch mikroskopische Beobachtungen der Emulsion kann die Freisetzung durch Zerplatzen einzelner Tropfen bestätigt werden. Der Kontakt der Tropfen mit dem Rand der Glasgefäße und die Scherung an dem Glasrührstab können ebenfalls zum Zerplatzen führen. Die niedrige Viskosität des umgebenden Mediums ($\eta_{PBS} \approx 1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) ist ein entscheidender Auslöser hierfür. Eine weitere Ursache für die Freisetzung kann das Zerplatzen in Folge eines nach innen gerichteten osmotischen Drucks sein. Eine Zunahme des Durchmessers, wie sie für osmotische Effekte zu erwarten wäre, konnte allerdings nicht festgestellt werden.

Die Einbaueffizienz dieses Prozesses ist der größte Vorteil gegenüber der Zentrifugations- und der Tropfenmethode. Nur 7-15% der eingebrachten Lösung werden in diesen beispielhaften Verläufen bereits während des Phasentransferprozesses in die umgebende Phase abgegeben. Diese Werte sind repräsentativ für die Messungen mit Span80-stabilisierten Emulsionen (Tabelle 4-14). Die Einbaueffizienz kann demnach mit 85-93% beziffert werden. Zu Beginn der Messungen ist daher ein Großteil des eingebrachten Materials verkapselt.

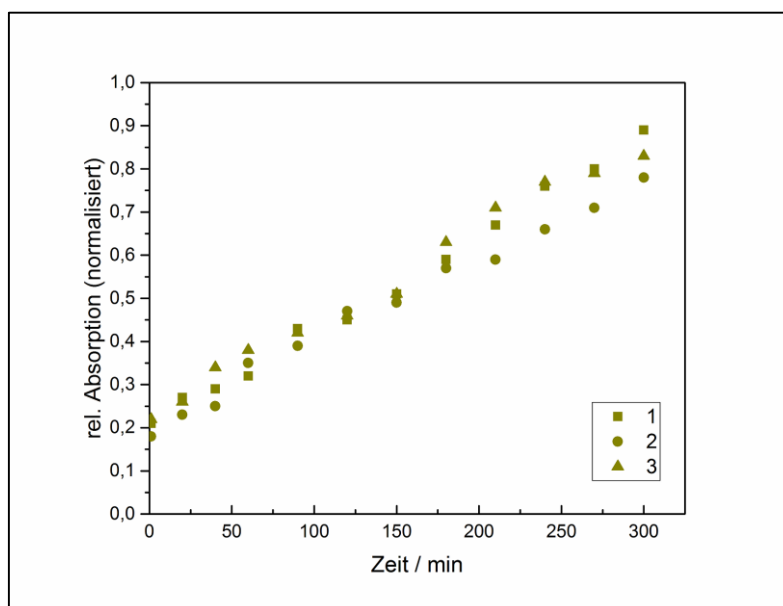


Abbildung 4-56 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau in PBS-Puffer im UV-Vis Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Lecithin stabilisierte Doppelemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind und im Anschluss durch eine Strömung separiert wurden

Durch die große Anzahl an Faktoren, die das Herstellungsverfahren in diesem Entwicklungsstadium beeinflussen, sind die Untersuchungen noch mit Toleranzen behaftet. Die Abbildung 4-56 zeigt drei unabhängige Messungen unter gleichen Bedingungen mit Lecithin als grenzflächenaktive Substanz. Die Freisetzung verläuft in allen drei Fällen insgesamt parallel, es sind allerdings Schwankungen zwischen den Messungen zu erkennen. Dies ist durch die turbulente Strömung und die dadurch entstehende ungleichmäßige Verteilung der Tropfen erklärbar. Aus diesem Grund werden in den folgenden Darstellungen die beispielhafte Einzelmessungen gezeigt und nur in der Zusammenfassung (Tabelle 4-14) die Mittelwerte.

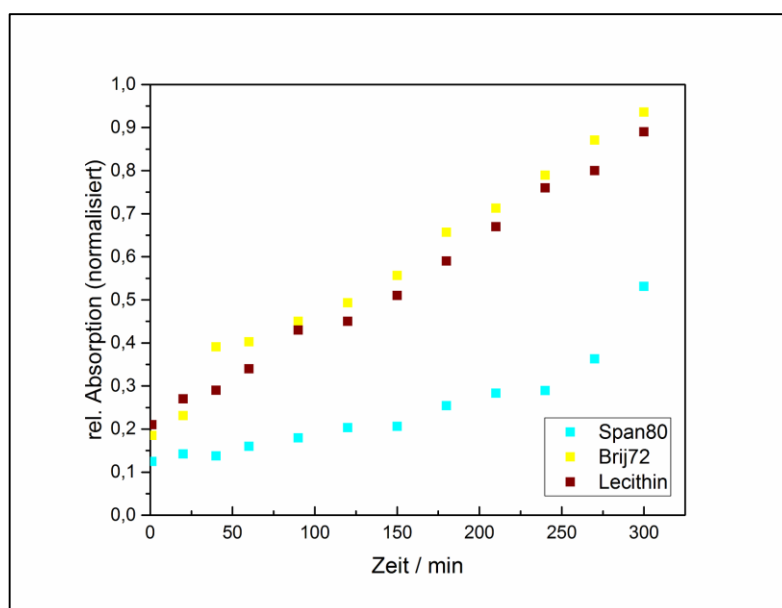


Abbildung 4-57 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau in PBS-Puffer im UV-Vis Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Span80, Brij72 und Lecithin stabilisierte Doppemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind und im Anschluss durch eine Strömung separiert wurden

Die Freisetzung des Farbstoffs aus der inneren Phase in Abhängigkeit von dem verwendeten Amphiphil ist in der Abbildung 4-57 dargestellt. Die Freisetzungsraten von Brij72 und Lecithin liegen nah beieinander, während die Span80-Doppemulsionen eine etwa doppelt so hohe Stabilität aufwiesen. Demnach stabilisiert Span80 die Grenzflächen der Tropfen am effektivsten. Die positiven Eigenschaften der Span80-Tenside für die Eigenschaften der Grenzflächen, werden in den Abschnitten 4.2 und 4.3 detailliert erläutert. Eine Besonderheit der Kurven ist ein Knick, der beispielhaft in Abbildung 4-57 nach vier Stunden zu sehen ist. Das Auftreten des Knicks ist kein Einzelfall, sondern kann anteilig für alle Systeme beobachtet werden (Abbildung 4-58). Eine mögliche Erklärung für diesen sprunghaften Anstieg können

Aggregate mehrerer Tropfen sein, die sich in der Strömung bilden und nach einigen Minuten zerplatzen (Abbildung 4-54).

Die Transfereffizienzen unterscheiden sich zwischen den Amphiphilen ebenfalls signifikant. Eine Zusammenfassung der erhaltenen Werte ist in der Tabelle 4-14 dargestellt. Insgesamt liegen die Einbaueffizienzen im Fall von Brij72 und Lecithin bei ca. 80%. Nur Span80 liefert noch höhere Werte von etwa 90%. Hier kann der Zusammenhang zu den Eigenschaften der Amphiphile aus den Messungen der Grenzflächenspannung (Kapitel 4.3) und den grenzflächenrheologischen Daten (Kapitel 4.4) gezogen werden. Die langsamere Diffusion von Brij72 und Lecithin an die Grenzfläche und der verzögerte Ausgleich von Konzentrationsgradienten sind für die niedrigere Transfereffizienz und die geringere Stabilität verantwortlich. Die unvollständig besetzten Stellen an der Grenzfläche können während des schnellen Phasentransfers zum Zerplatzen der Tropfen führen. Außerdem deformiert die Strömung des Stabrührers die Tropfen und kann die Destruktion einzelner Tropfen bewirken.

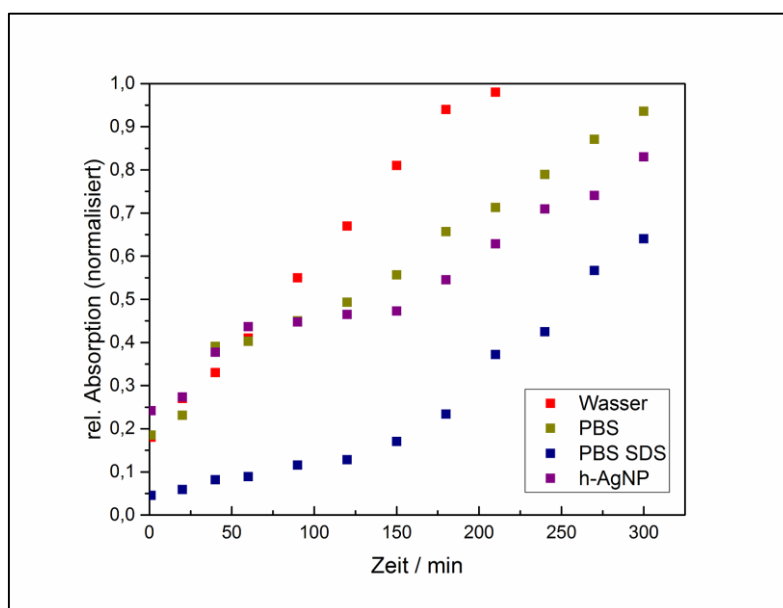


Abbildung 4-58 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Brij72 stabilisierten Doppelemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen

Zusätzlich zu den Amphiphilen wurde auch die innere Phase variiert und deren Einfluss auf die Freisetzung analysiert (Abbildung 4-58). Die Stabilität ist mit dem Stabilisator Brij72 generell deutlich geringer als mit Span80 (Abbildung 8-6, Anhang). Die Freisetzung von Doppelemulsionstropfen, die mit Lecithin stabilisiert wurden, zeigt vor allem eine geringe Einbaueffizienz (siehe Abbildung 8-7, Anhang). Zusätzlich hat die wässrige Phase einen großen Einfluss sowohl auf die Freisetzungsgeschwindigkeit als auch auf die

Transfereffizienz. Reines Wasser führt zu einer mittleren Einbaueffizienz von 82%, die Tropfen sind allerdings nach vier Stunden bereits vollständig zerstört. Die inhomogenen Grenzschichten, die unter dem Brewsterwinkelmikroskop sichtbar wurden, (Abbildung 4-9) können einen negativen Effekt auf die Stabilität haben. Zusätzlich deuten die dehnreologischen Eigenschaften (Abbildung 4-33) auf eine wenig flexible Grenzfläche hin. Werden der PBS-Puffer und die hydrophoben Nanopartikel (h-AgNP) verkapselt, steigt die Stabilität auf fünf bis sieben Stunden an. Die Eigenschaften der Grenzflächen zeigen sich für diese Systeme auch etwas flexibler und es kommt nicht zu der Ausbildung einer Feststoffschicht. Die Kombination von Brij72 mit SDS in der inneren Phase führt zur Ausbildung einer gemischten Adsorptionsschicht (siehe auch Tabelle 4-9), wodurch die Stabilität vermutlich ansteigt. Auffällig ist, dass dies nicht für die anderen Amphiphile gilt (Tabelle 4-14). Der Einfluss von SDS auf Lecithin-stabilisierte Tropfen ist unwesentlich und die Stabilität der Span80-Emulsionen wird um 65% verringert. Aus diesem Grund ist es anhand der ermittelten Eigenschaften nicht möglich, den Mechanismus der Stabilisierung aufzuklären.

Die Haltbarkeit der Doppelemulsionen, die mit Lecithin stabilisiert wurden, zeigt keine Abhängigkeit von der inneren Phase. Insgesamt ist sie mit der von Brij72-Emulsionen vergleichbar und liegt ebenfalls unterhalb der von Span80-Emulsionen. Lediglich die Einbaueffizienz sinkt sowohl für Wasser sowie h-AgNP von 80% auf 50-60% ab. Dies konnte auch schon für die Zentrifugationsmethode beobachtet werden (Tabelle 4-11) und ist auf die rigide Grenzfläche zurückzuführen.

Tabelle 4-14 Tabelle mit den extrapolierten Stabilitätswerten der Doppelemulsionen aus den UV-Vis Messungen

Wässrige Phase	Span80		Brij72		Lecithin	
	Stab. / h	EE / %	Stab. / h	EE / %	Stab. / h	EE / %
Wasser	15	81	4	82	6	53
PBS	24	90	7	82	6	79
PBS SDS	8	88	8	95	7	81
h-AgNP	7	79	5	76	6	58

Das System mit Span80 weist sowohl die höchsten Stabilitäten als auch eine gute Einbaueffizienz von 80-90% auf. Die Verkapselung der hydrophoben Nanopartikel sorgt für eine verringerte Stabilität, der Einbau in die Emulsionen ist jedoch trotz der Grenzflächenaktivität der Partikel generell möglich. Besonders auffällig ist der positive

Einfluss von PBS auf die Einbaueffizienz und die Freisetzungseigenschaften. Die erhöhte Salzkonzentration minimiert das Ausfallen der Amphiphile an der Grenzschicht und schafft bei einer Konzentration von 10 mmol/l eine flexible Grenzfläche. Die höchste Stabilität insgesamt liegt bei einem extrapolierten Wert von 24 h bei einer Einbaueffizienz von 90%.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Herstellung von Vesikeln und Doppelemulsionen mit definiertem Inhalt durch den Phasentransfer von Wasser/Öl-Emulsionen über eine Öl/Wasser-Grenzschicht. Abgeleitet wurde das Prinzip von den 2003 veröffentlichten Arbeiten von Pautot, Frisken und Weitz^[132,133,143], die sich mit dem Phasenübergang und der Ausbildung von lipid-basierten Strukturen beschäftigt haben. Frau Dr. Schmitte hat das Verfahren abgeändert und weiterentwickelt, so dass unter anderem nichtionische Tenside Verwendung fanden^[1]. Diese Tenside, Span80 und Brij72, werden großtechnisch eingesetzt und sind aus toxikologischer Sicht unbedenklich. Die Basis des Verfahrens ist die Ausbildung molekularer Adsorptionsschichten an Grenzflächen, welche die gebildeten Strukturen stabilisieren.

In einem ersten Schritt wurden zahlreiche Parameter – Lösungsmittel, Lipide, Tenside, Konzentrationsverhältnisse, Puffersysteme – untersucht und die Eigenschaften der am besten geeigneten Systeme analysiert. Dabei wurde der Fokus auf Adsorptionsvorgänge an Grenzflächen, die Morphologie der Adsorptionsschichten und deren rheologische Eigenschaften gelegt. Es zeigte sich, dass eine dünne, flexible Grenzschicht eine Voraussetzung für einen effizienten Phasentransfer ist. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit und deren Einfluss auf den Phasentransfer und die Emulsionsstabilität gefunden werden.

Die Herstellung von vesikulären Strukturen gelang mit der von Frau Dr. Schmitte eingeführten Zentrifugationsmethode. Diese wurde durch den Einsatz unterschiedlicher wässriger Phasen im Hinblick auf die Transfereffizienz optimiert. Die Quantifizierung der Effizienz erfolgte über den *Quenching*-Effekt des Fluoreszenzfarbstoffs Carboxyfluorescein. Die zahlreichen Einflussfaktoren während des Herstellungsprozesses wirken sich negativ auf die Steuerbarkeit aus, wodurch der Einsatz dieser Methode außerhalb des Labormaßstabs nahezu unmöglich wird.

Aus diesem Grund wurden zwei Verfahren entwickelt und optimiert, welche die kontinuierliche Verkapselung einer wässrigen Phase ermöglichen. Eines basiert auf der Generierung einzelner Tropfen in dem organischen Lösungsmittel Isooktan, die in einem zweiten Schritt über eine turbulente Strömung in die wässrige Phase überführt werden. Der Phasendurchtritt war mit der Formation einer Hülle aus organischem Lösungsmittel um die innere wässrige Phase verbunden, so dass eine Doppelemulsion hergestellt wurde. Für die Lebensmittel- und die pharmazeutische Industrie sind diese speziellen Emulsionen interessant. Zum einen können sie zu einer Fettreduzierung führen zum anderen können ihre

komplementären Lösungseigenschaften für eine effektive Verkapselung von Wirkstoffen genutzt werden. Die Schwierigkeit in der Handhabung einer Doppelemulsion besteht vor allem in der Aufrahmtendenz durch die unterschiedlichen Dichten der Phasen.

Im zweiten angewendeten Verfahren wurde ein Flüssigkeitsstrahl direkt durch die Grenzfläche geleitet, so dass sich Doppelemulsionstropfen in einem Schritt in der kontinuierlichen Phase ausbilden lassen. Die Größe der Tropfen betrug in Abhängigkeit des Kanüldurchmessers zwischen 280 μm und 1200 μm . Die Methode verbesserte die Einbaueffizienz auf das gewünschte Maß von 80-90%. Zusätzlich konnte die universelle Einsetzbarkeit durch die Einfügung zahlreicher Substanzen dargelegt werden. Unter anderem wurde eine Lösung grenzflächenaktiver Nanopartikel und eine Saccharoselösung mit einer Konzentration von 200 mmol/l in die Emulsionstropfen eingebracht. Die Flexibilität dieser Methode konnte mittels Ausbildung eines sogenannten *biliquid foam* (Flüssig/Flüssig-Schaums) an der Grenzfläche noch gesteigert werden. Durch die Lamellen der Schaumstruktur floss ein Teil der hüllbildenden Flüssigkeit ab und der Anteil des organischen Lösungsmittels konnte angepasst werden.

Die Verkapselung des Farbstoffs Anilinblau bot die Möglichkeit die Freisetzung der inneren Phase quantitativ zu erfassen. Der zeitabhängige Konzentrationsanstieg ergab einen nahezu linearen Verlauf. Die extrapolierten Werte zeigten eine maximale Stabilität von 24 ± 3 Stunden für eine 10 mmol/l Span80-Lösung in Isooktan. Die Instabilität von Doppelemulsionen wird durch die Dichtedifferenz der Phasen verursacht und typischerweise durch den Einsatz von hochviskosen Phasen abgeschwächt^[140]. Bezogen auf das hier untersuchte System kann dies ebenfalls zu einer signifikanten Stabilisierung führen, schränkt allerdings die Flexibilität ein, indem es die Nutzung des Flüssig/Flüssig-Schaums verhindert.

Für die Weiterentwicklung des Systems ist es dennoch notwendig die Stabilität deutlich zu verbessern. Eine vielversprechende Möglichkeit ist die Verwendung von Kanülen $d_i < 150 \mu\text{m}$ zur Absenkung der Tropfengröße. Ein weiterer Ansatz ist das Einbringen einer polymerisationsfähigen Substanz in die organische Phase. Geschieht die Polymerisation im Anschluss an den Phasentransfer, entstehen Kapseln mit einer homogenen Größenverteilung und einer hohen Einbaueffizienz.

Außerdem ist es selbstverständlich möglich den Aufbau der Strahlmethode für eine kontinuierliche, großtechnische Herstellung der Doppelemulsionen zu optimieren. Ansätze sind die Veränderung der Pumpenanordnung auf ein leistungsfähigeres System und die parallele Emulgierung über mehrere Flüssigkeitsstrahle. Insgesamt konnte somit ein vielseitig einsetzbares Verkapselungssystem entwickelt werden, welches ein hohes Potential für die praktische Anwendung bietet.

6 Summary and Outlook

This thesis describes the production of filled vesicles and double-emulsions with defined content by means of phase transfer processes of emulsions which is then led through an oil/water-interface. This method was introduced by Pautot, Frisken and Weitz, who developed the formation of lipid-based structures and published their work in 2003^[132,133,143]. Dr. Evelin Schmitte has modified and extended the procedure to allow for non-ionic surfactants to be used^[1]. Those surfactants, Span80 and Brij72 are synthesized on an industrial scale and they possess a non-hazardous toxicity. The process is based on the adsorption of a monolayer at the interfaces. The monolayer provides stability and builds up a diffusion barrier.

At the outset, numerous solvents, lipids, surfactants, concentration proportions and buffers were screened in order to find and analyze the best characteristics. The focus was placed on the adsorption process, the monolayer-morphology and the rheological properties of the interface. It became evident, that a thin and flexible film is mandatory for an efficient phase transfer. Moreover, a correlation between the diffusion coefficient, the phase transfer and the emulsion stability was detected.

A procedure, introduced by Dr. Evelin Schmitte, uses centrifugal forces to induce the phase transition of the emulsion-droplets and generate vesicular structures. Amongst other components, different aqueous solutions were applied to enhance the transfer efficiency. The quenching effect of the fluorescent dye carboxyfluorescein was employed to quantify it by means of fluorescence spectroscopy. It was found that the overall performance of the process depends on numerous parameters which led to poor controllability and made a scale-up impractical.

Therefore, two different methods were developed trying to overcome these problems and allow for a continuous encapsulation of a liquid phase. One generates single droplets in the organic solvent isooctane, which are then forced through the interface into a second aqueous phase by a turbulent flow. As a consequence the droplets are covered with a liquid layer of the organic solvent. Those double emulsions hold properties which make them especially attractive for the food- and pharmaceutical industry. On the one hand they can reduce the fat content in nutrition; on the other hand their complementary solvation properties can be employed for an effective encapsulation of active agents. The main problem of double emulsions in general is their creaming tendency due to unequal densities.

The second process utilizes a microfluidic jet to penetrate the interface and to thus generate double emulsion droplets continuously in a single step. The average droplet size (280-1200

μm) is defined by the inner diameter of the cannula. This method combines the tunable properties with the desired transfer efficiency of 80-90% depending on the conditions. Additionally, different compounds, for example surface active nanoparticles or a highly concentrated sucrose solution (200 mmol/l) were incorporated into the droplets, thus making the procedure more universally applicable. In order to further enhance the flexibility further, the creaming process, creating a biliquid foam, was used to adjust the volume layers of organic solvent. Foam like structures were formed by the coalescence of the outer layers which enabled the drainage of the less dense fluid. Another important factor was the quantification of the release from the droplet core. Therefore, a water-soluble dye, aniline blue, was encapsulated and the concentration in the continuous phase was monitored by UV/Vis-spectroscopy. Extrapolation revealed a maximum stability of 24 ± 3 h for a 10 mmol/l solution of Span80 in isooctane.

The instability of double emulsions evokes from the density differences between the fluids and can be extenuated by highly viscous fluids^[140]. Transferred to this system one would expect a significant increase in stability. However, this would come at the cost of inhibiting the adjustment of the solvent fractions. For any further development, it is mandatory to enhance the stability. One approach is the utilization of cannulas with a diameter below 150 μm to shrink the droplet size. Another approach is to insert reactive monomers into the organic solvent. Polymerization after the phase transition leads to loaded capsules with a homogenous diameter and a high entrapment efficiency.

Moreover, it is possible to optimize the process for a continuous, large-scale production of double emulsions. In order to achieve this, a powerful array of pumps and the parallel layout of fluid jets have to be combined. Overall a flexible encapsulation process was developed that exhibits a high potential for commercial use.

7 Variablen- und Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	q	Ladung
BAM	Brewsterwinkelmikroskopie	R	Allgemeine Gaskonstante
cmc	Kritische Mizellbildungskonz.	r	Radius
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid	r_0	Rotationsachse
dd	doppelt destilliert	r_1, r_2	Hauptkrümmungsradien
DHR	Discovery Hybrid Rheometer	r_a	Teilchenabstand
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin	r_h	Hydrodynamischer Radius
d_i	Kanüleninnendurchmesser	S_t	Tropfenoberfläche
EE	Einbaueffizienz	T	Temperatur
h-AgNP	Hydrophob funktionalisierte Silbernanopartikel	t	Zeit
HLB	hydrophilic-lipophilic balance	t_a	Abklingzeit
PDI	Polydispersitätsindex	t_R	Relaxationszeit
SDS	Natriumdodecylsulfat	t_x	Phasenverzögerung
UV	Ultraviolettes Licht	V_0	Volumen eines Amphiphils
Vis	Sichtbares Licht	V_c	Volumenanteil kontinuierl. Phase
Lateinisch	Bedeutung	V_d	Volumenanteil disperse Phase
A	Fläche	V_t	Tropfenvolumen
A_0	Mittlere Tropfenoberfläche	W_G	Widerstand der Grenzfläche
A_m	Mittlere Fläche pro Molekül	W_P	Widerstand der Phase
a	Krümmung der Grenzfläche	x	Schichtdicke Küvette
a_e	Fläche der Kopfgruppe	y	Schwingungsamplitude
a_k	Kapillarkonstante	Griechisch	Bedeutung
a_{sp}	Krümmung der Tropfenspitze	α	Formfaktor
B	Tropfenformfaktor	α_1	Phase
b	Krümmung der Grenzfläche	β_1	Phase
c	Konzentration	γ	Grenzflächenspannung
c_f	Konz. freigesetztes Carboxyfluorescein	γ_0	Grenzflächenspannung der reinen Phasen
c_p	Packungsparameter	γ_a	Grenzflächenspannungsamplitude

c_v	Carboxyfluoresceinkonz. im Vesikel	γ_A	Deformationsamplitude
D	Diffusionskoeffizient	Γ	Grenzflächenkonzentration
d	Tropfendurchmesser	δ	Phasenwinkel
d_{32}	Sauter-Durchmesser	ε	Elektrische Feldkonstante
d_h	Hydrodynamischer Durchmesser	ε'	2D-Speichermodul
d_m	Mittlerer Tropfendurchmesser	ε''	2D-Verlustmodul
E	Wechselwirkungsenergie	ε^*	Komplexes Oberflächendehnm modul
E_d	Oberflächendilatationsmodul	ε_λ	Molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
E_λ	Extinktion	η	Viskosität
F	Kraft	η_s	Scherviskosität
F_{vdW}	Van-der-Waals-Wechselwirkungskraft	Θ_B	Brewsterwinkel
f	Frequenz	λ	Wellenlänge
f_0	Grundfrequenz	μ	Chemisches Potential
G	Gravitationskonstante	μ'	2D-Speichermodul
H	Hamakerkonstante	μ''	2D-Verlustmodul
I_0	eingestrahlte Lichtintensität	μ^*	Komplexes Schubmodul
I_P	Lichtintensität nach Probendurchgang	μ_s	Schermodul
I_R	Lichtintensität nach Referenzdurchgang	ν	Geschwindigkeit eines Teilchens im Streumedium
k_B	Boltzmann Konstante	Π	Oberflächendruck
l_0	Länge eines Amphiphils	ρ	Dichte
N_{Bq}	Boussinesq-Zahl	τ	Schubspannung
n	Anzahl der Moleküle	τ_A	Schubspannungsamplitude
n_1, n_2	Brechungsindices	φ	Dispersephasenanteil
n_s	Stichprobenumfang	φ_p	Phasenwinkel
n_t	Proportionalitätsfaktor	ω	Kreisfrequenz
p	Druck		

8 Anhang



Abbildung 8-1 Grenzfläche einer Lecithin-Lösung mit einer Konzentration von 10 mmol/l auf einer reinen Wasseroberfläche nach einer Inkubationszeit von 24 h

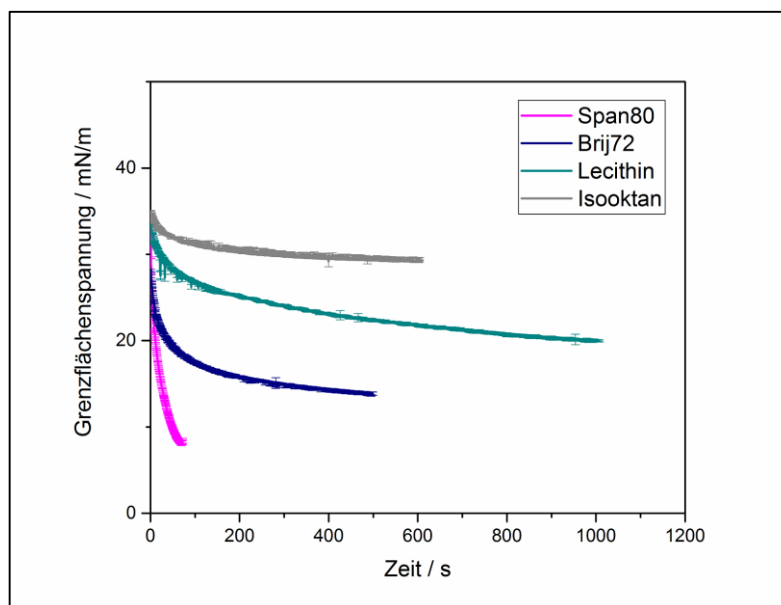


Abbildung 8-2 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/SDS-PBS Grenzfläche

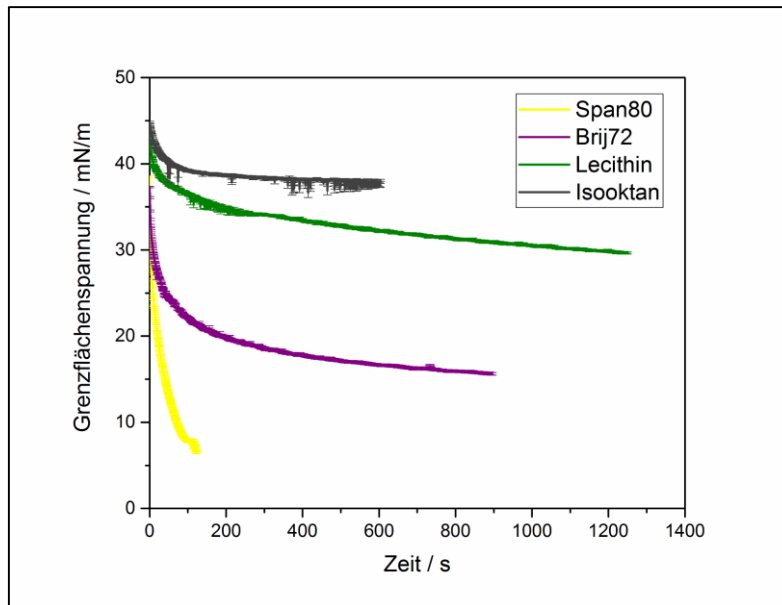


Abbildung 8-3 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/h-AgNP Grenzfläche

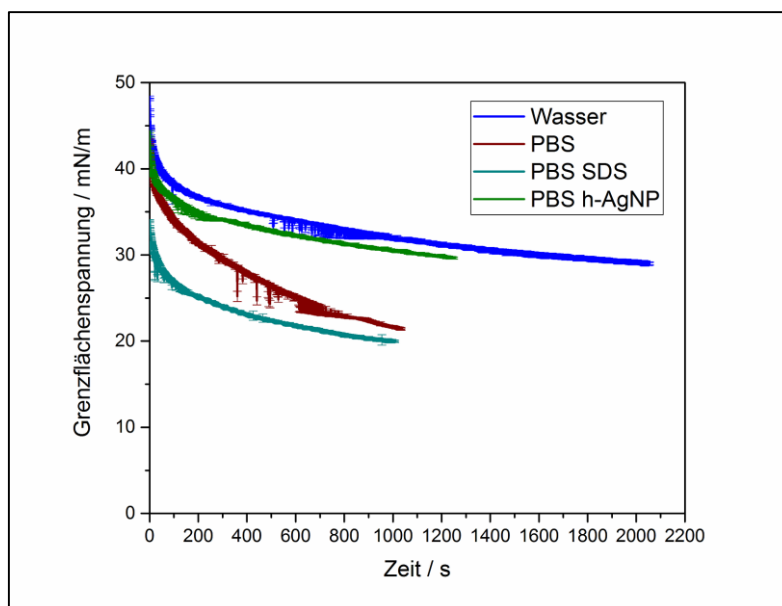


Abbildung 8-4 Verlauf der Grenzflächenspannungen von 0,1 mmol/l Lecithin in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP

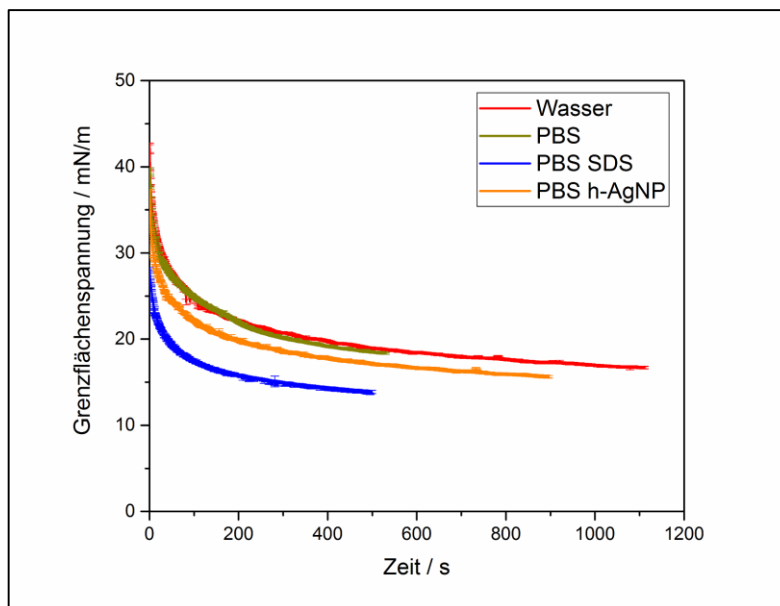


Abbildung 8-5 Verlauf der Grenzflächenspannungen von 0,1 mmol/l Brij72 in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP

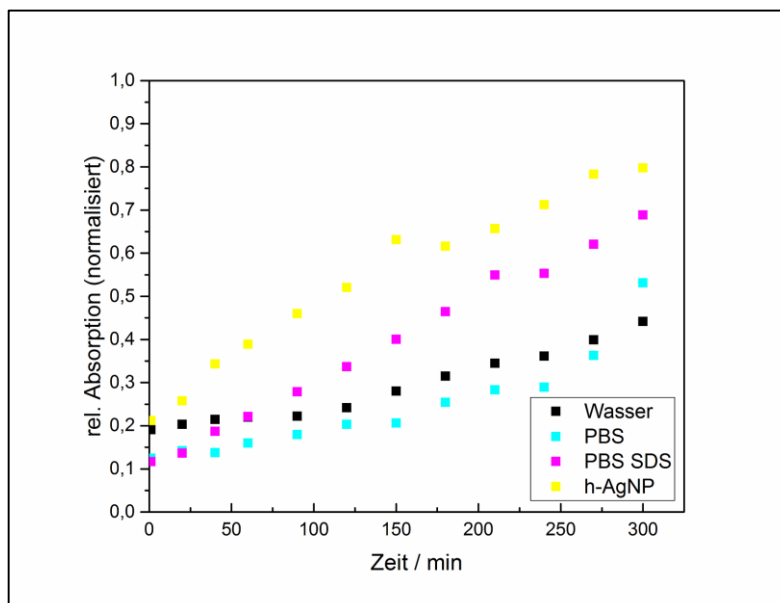


Abbildung 8-6 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Span80 stabilisierten Doppemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen

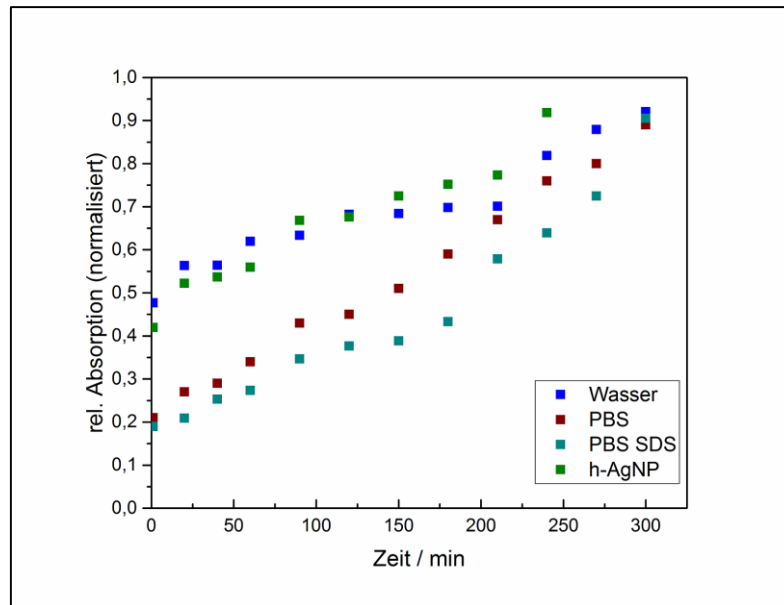


Abbildung 8-7 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Lecithin stabilisierten Doppelemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 2-1 Schematische Einteilung von Aggregatstrukturen über den Packungsparameter und die Konzentrationen ^[15]	5
Tabelle 3-1 Dichten und Dichtegradienten der verwendeten Lösungen	28
Tabelle 3-2 Gegenüberstellung von Polydispersitäten und den entsprechenden Verteilungen	32
Tabelle 4-1 Darstellung der chemischen Struktur und des HLB-Werts der in dieser Arbeit untersuchten Amphiphile.....	45
Tabelle 4-2 Bestandteile von PBS-Puffer und deren Konzentration.....	47
Tabelle 4-3 Eigenschaften der hydrophoben Silbernanopartikel (h-AgNP) im Vergleich mit nicht funktionalisierten Nanopartikeln (AgNP) aus der dynamischen Lichtstreuung	48
Tabelle 4-4 Tabellarische Auflistung der Eigenschaften von Isooktan und Dodecan.....	50
Tabelle 4-5 Übersicht über die Zusammensetzung der verwendeten wässrigen Phasen.....	51
Tabelle 4-6 Übersicht der verwendeten Stoffsysteme und der zugeordneten Farben.....	52
Tabelle 4-7 Minimaler Platzbedarf der Kopfgruppe aus Literaturwerten und aus Messdaten extrapolierte Werte.....	55
Tabelle 4-8 Berechnete Diffusionskoeffizienten der analysierten Amphiphile an der SDS-haltigen (0,1 mmol/l) Wasserphase und PBS-Puffer	75
Tabelle 4-9 Grenzflächenspannungen* an der Isooktan/Wasser-Grenzfläche für PBS-Puffer, SDS 0,1 mmol/l in PBS-Puffer und funktionalisierte Nanopartikel in PBS-Puffer ermittelt mit dem Spinning-Drop-Tensiometer bei Konzentrationen von 0,1 mmol/l und 10 mmol/l.....	77
Tabelle 4-10 Ergebnisse der 2D-scherrheologischen Untersuchungen* mittels Torsionspendel an der PBS-Puffer/Isooktan-Grenzfläche. Die Konzentration der Amphiphile beträgt 10 mmol/l.....	82
Tabelle 4-11 Berechnete Einbau-effizienz des Phasentransferprozesses an der Isooktan/Wasser-Grenzfläche mittels Zentrifugation.....	95
Tabelle 4-12 Transfereffizienz von PBS-haltigen Emulsionstropfen. Die Tropfen wurden mit Hilfe einer Lochplatte bei einer Flussrate von 2,0 ml/h über einen Zeitraum von 30 min hergestellt.....	100
Tabelle 4-13 Mittlere Durchmesser der Doppelemulsionstropfen in Abhängigkeit der verwendeten Kanüle.....	103
Tabelle 4-14 Tabelle mit den extrapolierten Stabilitätswerten der Doppelemulsionen aus den UV-Vis Messungen	113
Abbildung 2-1 Schematischer Schnitt durch eine Mizelle mit umgebenden Wassermolekülen	4
Abbildung 2-2 Schematische Darstellung der temperaturabhängigen Phasenumwandlungen von lamellaren Phasen ^[24]	6
Abbildung 2-3 Schematische Darstellung der Grenzflächen einer Doppelemulsion vom Typ A, B und C ^[38]	11

Abbildung 2-4 Doppelemulsionen mit Wasser - (W/O/W)-Emulsion (links) und Öl - (O/W/O)-Emulsion (rechts) als kontinuierliche und innere Phase.....	11
Abbildung 2-5 Schematische Darstellung eines Koaleszenzprozesses und der Ostwald-Reifung zweier Emulsionstropfen.....	13
Abbildung 2-6 Schematische Darstellung der Wechselwirkungsenergie als Summe der elektrostatischen und der van der Waals-Kräfte nach der DLVO-Theorie ^[47]	13
Abbildung 2-7 Destabilisierungsprozesse, die in Doppelemulsionen auftreten können ^[38]	15
Abbildung 2-8 Schematische Darstellung einer prokaryotischen Zelle, die von einer Membran umgeben ist.....	16
Abbildung 2-9 Schematische Darstellung eines geladenen Teilchens mit einer fest gebundenen und einer diffusen Ionenschicht.....	19
Abbildung 2-10 Vier verschiedene Verläufe der anziehenden und abstoßenden Wechselwirkungskräfte, sowie der Gesamtwechselwirkungskraft ^[76]	20
Abbildung 2-11 Freisetzung von Silberionen von den Silbernanopartikeln durch den Einfluss von Sauerstoff.....	22
Abbildung 2-12 Deformation eines Probenkörpers einer scherrheologischen Messung im Vergleich mit der Deformation einer dehnreologischen Messung	23
Abbildung 2-13 Tensidmoleküle an und unterhalb der Grenzfläche im Gleichgewichtszustand	24
Abbildung 3-1 Schematische Darstellung eines Fluoreszenzspektrometers mit einem Detektionswinkel von 90°	26
Abbildung 3-2 Strukturformel des Fluorophors Carboxyfluorescein.....	26
Abbildung 3-3 Darstellung des Herstellungsprozesses der Vesikellösungen mittels Zentrifugation	27
Abbildung 3-4 Schematische Darstellung eines Vesikels mit einer hohen internen Carboxyfluoresceinkonzentration. Die Zugabe von Triton X100 öffnet die Membran und setzt das Carboxyfluorescein frei.....	28
Abbildung 3-5 Schematische Darstellung eines Zweistrahl UV/Vis-Spektrometers mit angeschlossenem Computer zur Datenverarbeitung.....	30
Abbildung 3-6 Vereinfachte Darstellung der Lichtstreuung eines Teilchens mit der Geschwindigkeit v	31
Abbildung 3-7 Schematische Darstellung der Intensitätsfluktuationen an dem Detektor einer Lichtstreuapparatur hervorgerufen durch kleine (links) und etwas größere Teilchen (rechts) ^[15]	31
Abbildung 3-8 Schematische Darstellung des Tropfenkonturtensiometers und angeschlossener Analyseeinheit	34
Abbildung 3-9 Schematische Darstellung eines hängenden Tropfens ^[26]	35
Abbildung 3-10 Vereinfachte Darstellung eines Tropfens, der in dem Zentrifugalfeld entlang der Rotationachse deformiert wird	36
Abbildung 3-11 Darstellung eines deformierten Tropfens in der Spinning-Drop-Apparatur bei zwei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten.....	38

Abbildung 3-12 Schematische Darstellung eines Torsionspendels. Die Doppelkegel-Geometrie befindet sich in der Grenzfläche	39
Abbildung 3-13 Schematische Darstellung des Discovery Hybrid Rheometers (DHR) mit Doppel-Wand-Ring Geometrie in der Grenzfläche.....	40
Abbildung 3-14 Schematische Darstellung eines Langmuir-Blodgett Troges mit einer Monolage amphiphiler Moleküle und angeschlossener Langmuir-Pockels-Filmwaage ...	41
Abbildung 3-15 Schematische Darstellung einer π A-Isotherme und der Ordnung eines beispielhaften Amphiphils bei variierendem Kompressionsgrad ^[15]	42
Abbildung 3-16 Schematische Darstellung eines Brewsterwinkelmikroskops mit angeschlossenem Langmuir-Blodgett Trog	43
Abbildung 4-1 Funktionalisierte Silbernanopartikel vor dem Phasentransfer in einer wässrigen Lösung (rechts) und nach dem Phasentransfer in Isooktan (links).....	48
Abbildung 4-2 Aus Lichtstreudaten ermittelter mittlerer Durchmesser d_h der h-AgNP über einen Zeitraum von acht Wochen.....	49
Abbildung 4-3 Vergleich der Stabilität einer aufrahmenden Emulsion an der Grenzfläche zwischen organischer (10 mmol/l Span80 in Dodecan) und wässriger Phase (PBS-Puffer)	53
Abbildung 4-4 π /A-Isotherme von Lecithin, Span80 und Brij72 auf einer reinen Wasseroberfläche	54
Abbildung 4-5 Drei Zyklen einer π /A-Isotherme von Span80 auf einer PBS-Pufferlösung	55
Abbildung 4-6 Aufnahmen eines Brewsterwinkelmikroskops von Span80 auf einer reinen Wasseroberfläche bei steigendem Oberflächendruck.....	56
Abbildung 4-7 π /A-Isotherme von Span80 auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS)	57
Abbildung 4-8 Aufnahmen von Span80 aus einem Brewsterwinkelmikroskop auf PBS-Puffer (oben) und PBS-Puffer mit 0,1 mM SDS (unten) bei variierendem Oberflächendruck	58
Abbildung 4-9 BAM-Aufnahme eines Brij72-Films auf einer reinen Wasseroberfläche bei steigendem Oberflächendruck.....	59
Abbildung 4-10 π /A-Isotherme von Brij72 auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS).....	60
Abbildung 4-11 BAM-Aufnahme eines Brij72-Films auf PBS-Puffer bei einem Oberflächendruck von 17 mN/m.....	60
Abbildung 4-12 π /A-Isotherme von Lecithin auf Wasser, PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1 mM Natriumdodecylsulfat (SDS).....	61
Abbildung 4-13 BAM-Aufnahme eines Lecithin-Films auf einer reinen Wasseroberfläche (oben) und PBS-Pufferlösung (unten) bei steigendem Oberflächendruck.....	62
Abbildung 4-14 Oberflächenpotentialverläufe von Span80, Brij72 und Lecithin auf einer reinen Wasseroberfläche.....	63
Abbildung 4-15 Oberflächenpotentialverläufe von Span80 und Brij72 auf einer reinen Wasseroberfläche und einer PBS-Pufferlösung mit 0,1 mM SDS.....	64

Abbildung 4-16 Kompression der hydrophoben Nanopartikel auf wässriger PBS-Pufferlösung. Die Kurven zeigen die aufgetropften Mengen in μl einer Nanopartikelösung die unter Standardbedingungen hergestellt wurde.....	65
Abbildung 4-17 BAM-Aufnahme funktionalisierter Nanopartikel auf einer PBS-Pufferlösung bei einem Oberflächendruck von 5 und 18 mN/m.....	66
Abbildung 4-18 Kompression von 80 μl der hydrophoben Nanopartikel auf wässriger PBS-Pufferlösung. Die Kurven zeigen den Oberflächendruck und das Potential der Nanopartikelschicht.....	67
Abbildung 4-19 Grenzflächen einer Span80-Lösung mit einer Konzentration von 10 mmol/l auf einer reinen Wasseroberfläche (links) und einer PBS-Pufferlösung (rechts) nach einer Zeit von 90 min.....	68
Abbildung 4-20 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche.....	70
Abbildung 4-21 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45 s von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche	71
Abbildung 4-22 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45 s von Span80 (schwarz), Brij72 (rot) sowie Lecithin (blau) mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l an der Isooktan/PBS-Puffer-Grenzfläche. Die gestrichelten Linien zeigen den berechneten theoretischen Verlauf der vereinfachten Ward-Tordai-Gleichung.....	72
Abbildung 4-23 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP.....	73
Abbildung 4-24 Verlauf der Grenzflächenspannungen in den ersten 45s von 0,1 mmol/l Span80 in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP.....	74
Abbildung 4-25 Rotierende Tropfen im Spinning-Drop-Tensiometer die unterschiedlich stark deformiert sind. Die Rotationsgeschwindigkeiten liegen bei 2000, 4000 und 5000 U/min und die Konzentration von Span80 in Isooktan bei 0,1 und 10 mmol/l.....	76
Abbildung 4-26 Dynamische Grenzflächenspannungen aus Spinning-Drop-Messungen (3000 U/min) von Span80 mit einer Konzentration von 10 mmol/l in Isooktan an drei verschiedenen wässrigen Phasen.....	76
Abbildung 4-27 Rotierender Isooktantropfen der 10 mmol/l Brij72 enthält bei 1000 U/min inklusive eines Satellitentropfens (links). Ein rotierender Isooktantropfen der 10 mmol/l Lecithin enthält mit einem ausgefallenen Feststoffknäuel (rechts).....	77
Abbildung 4-28 Zeitabhängige Messungen der zweidimensionalen Speicher- μ' und Verlustmoduln μ'' von Span80, Brij72 und Lecithin mit einer Konzentration von 10 mmol/l an der Isooktan/PBS-Puffer-Grenzfläche mit der Frequenz $0,02\text{ s}^{-1}$ und der Deformation 0,1%.....	80
Abbildung 4-29 Dämpfungskurve und berechneter Verlauf (Fit) einer 10 mmol/l Span80-Lösung an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche nach einem Impuls mit einem Auslenkwinkel von 1°	81
Abbildung 4-30 Dämpfungskurven* an der Isooktan/PBS-Puffer Grenzfläche nach einem Impuls mit einem Auslenkwinkel von 1°	81

Abbildung 4-31 Grenzflächenspannung und Umdrehungsgeschwindigkeit eines Isooktan-Tropfens mit der Span80-Konzentration von 10 mmol/l in PBS-Puffer.....	83
Abbildung 4-32 Grenzflächenspannung und Umdrehungsgeschwindigkeit eines Isooktan-Tropfens mit der Span80-Konzentration von 0,1 mmol/l in PBS-Puffer.....	84
Abbildung 4-33 Dehnrheologische Eigenschaften* der Amphiphillösungen mit einer Konzentration von 10 mmol/l bei 6000 ± 1000 U/min und einer Oszillationsfrequenz von $0,05 \text{ s}^{-1}$	85
Abbildung 4-34 Dehnrheologische Eigenschaften* der Amphiphillösungen mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l bei 6000 ± 1000 U/min und einer Oszillationsfrequenz von $0,05 \text{ s}^{-1}$	86
Abbildung 4-35 Schematische Darstellung der Adsorptionsschichten an den Phasengrenzen der Wassertropfen und der wässrigen Phase. Die Vesikel entstehen durch den Phasentransfer der Emulsionstropfen.....	88
Abbildung 4-36 Ergebnisse aus der dynamischen Lichtstreuung. Die Balken zeigen die mittleren hydrodynamischen Durchmesser der mittels Ultraschall hergestellten W/O-Emulsionen.....	90
Abbildung 4-37 Lichtmikroskopische Aufnahme einer Span80 Emulsion in Isooktan mit Kontrastverstärkung (Phase Contrast Microscopy).....	91
Abbildung 4-38 Schematische Darstellung der Probenvorbereitung für den Phasentransfer mittels Zentrifugationsmethode.....	91
Abbildung 4-39 Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von Span80-Vesikeln in PBS-Pufferlösung, die mit Hilfe der Zentrifugationsmethode hergestellt wurden.....	92
Abbildung 4-40 Fluoreszenzintensität einer Span80-Vesikellösung in Wasser vor und nach der Zugabe von Triton X-100.....	93
Abbildung 4-41 Drei Messungen der Fluoreszenzintensität einer Lecithin-Vesikellösung in PBS mit 0,1 mmol/l SDS vor und nach der Zugabe von Triton X-100.....	94
Abbildung 4-42 Schematische Darstellung der Apparatur zur Tropfenherstellung und dem anschließenden Phasentransfer.....	96
Abbildung 4-43 Mikroskopische Teilaufnahme der Oberseite des Zinn-Plättchens zur Herstellung der Emulsionstropfen. Der vergrößerte Teil zeigt eine einzelne konische Vertiefung in deren Mitte ein Loch mit einem Durchmesser von $3,64 \mu\text{m}$ ist.....	97
Abbildung 4-44 Angefärbte Tropfen (Anilinblau in PBS-Puffer) die mittels Zinn-Plättchen in Isooktan mit Span80 (10 mmol/l) generiert wurden.....	98
Abbildung 4-45 Emulsionstropfen auf der Grenzfläche nach Herstellung mit dem Zinn-Plättchen (links). Vesikel nach dem Phasentransfer in der Strömung (mitte). Vesikel mit einer erhöhten Dichte nach dem Phasentransfer auf dem Boden eines Gefäßes (rechts)99	99
Abbildung 4-46 Größe der Emulsionstropfen und der Vesikel/Doppelemulsionstropfen nach der Herstellung mittels Lochplatte bzw. dem strömungsinduzierten Phasentransfer... 100	100
Abbildung 4-47 Schematische Darstellung der Apparatur zur Herstellung von Doppelemulsionstropfen durch Phasentransfer eines Flüssigkeitsstrahls.....	101
Abbildung 4-48 Fotos des Phasentransfers eines Flüssigkeitsstrahls (links) und der Tropfenbildung in der wässrigen Phase (rechts). Der Innendurchmesser der Kanüle beträgt $510 \mu\text{m}$	102

Abbildung 4-49 Doppelemulsionstropfen, die durch den Phasentransfer eines Flüssigkeitsstrahls hergestellt wurden. Der Innendurchmesser der Kanüle beträgt 150 µm und die Flussrate 150 ml/h.....	103
Abbildung 4-50 Schematische Darstellung des Phasentransfers mit Ausbildung der Adsorptionsschichten an den Phasengrenzen (links). Doppelemulsionstropfen in der äußeren Phase (mitte). Aufgerahmte Doppelemulsionstropfen, die sich an der Grenzfläche zusammengelagert haben (rechts).....	104
Abbildung 4-51 Doppelemulsionstropfen einer 200 mM Saccharoselösung in PBS-Puffer, die mit Anilinblau angefärbt wurde, an der Unterseite der Wasser/Öl-Grenzfläche. Die zusammengelagerten Tropfen bilden eine schaumartige Struktur, die nach einer Zeit absinkt.....	105
Abbildung 4-52 Flüssig/Flüssig-Schaum an der Phasengrenze (perspektivisch von oben und von der Seite).....	106
Abbildung 4-53 Auftrennen der zusammengelagerten Emulsionstropfen über eine turbulente Strömung. Innere und äußere Phase sind eine PBS-Pufferlösung.....	107
Abbildung 4-54 Doppelemulsionstropfen in der Strömung des Stabrührers in dem für Stabilitätsmessungen eingesetzten Becherglas.....	108
Abbildung 4-55 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau im UV-Vis-Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Span80 stabilisierte Doppelemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind (■), sich in einer Strömung befanden (⊕) und ein Teil der organischen Phase abgeflossen ist (Δ).....	109
Abbildung 4-56 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau in PBS-Puffer im UV-Vis Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Lecithin stabilisierte Doppelemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind und im Anschluss durch eine Strömung separiert wurden.....	110
Abbildung 4-57 Vergleich der Freisetzung von Anilinblau in PBS-Puffer im UV-Vis Spektrometer bei einer Wellenlänge von 592 nm. Die drei Verläufe zeigen mit Span80, Brij72 und Lecithin stabilisierte Doppelemulsionen, die nach dem Phasentransfer an die Grenzfläche aufgerahmt sind und im Anschluss durch eine Strömung separiert wurden.....	111
Abbildung 4-58 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Brij72 stabilisierten Doppelemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen.....	112
Abbildung 8-1 Grenzfläche einer Lecithin-Lösung mit einer Konzentration von 10 mmol/l auf einer reinen Wasseroberfläche nach einer Inkubationszeit von 24 h.....	121
Abbildung 8-2 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/SDS-PBS Grenzfläche.....	121
Abbildung 8-3 Verlauf der Grenzflächenspannungen von Span80, Brij72 sowie Lecithin mit einer Konzentration von 0,1 mmol/l in Isooktan sowie reines Isooktan an der Isooktan/h-AgNP Grenzfläche.....	122
Abbildung 8-4 Verlauf der Grenzflächenspannungen von 0,1 mmol/l Lecithin in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP.....	122

Abbildung 8-5 Verlauf der Grenzflächenspannungen von 0,1 mmol/l Brij72 in Isooktan. Die wässrigen Phasen sind Wasser, PBS-Puffer, 0,1 mmol/l SDS in PBS-Puffer und h-AgNP 123

Abbildung 8-6 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Span80 stabilisierten Doppelemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen 123

Abbildung 8-7 Zeitabhängige Freisetzung von Anilinblau aus mit Lecithin stabilisierten Doppelemulsionstropfen mit unterschiedlichen wässrigen Phasen 124

10 Literaturverzeichnis

1. Schmitte, E. A. Herstellung unilamellarer Vesikel durch Phasentransferprozesse. (2011).
2. Kubatta, E. A. & Rehage, H. AOT-Vesicles Produced at the Oil-Water Interface. *Tenside Surfactants Deterg.* **48**, 221–227 (2011).
3. Kubatta, E. A. & Rehage, H. Characterization of giant vesicles formed by phase transfer processes. *Colloid Polym. Sci.* **287**, 1117–1122 (2009).
4. Yamada, A. *et al.* Spontaneous transfer of phospholipid-coated oil-in-oil and water-in-oil micro-droplets through an oil/water interface. *Langmuir* **22**, 9824–9828 (2006).
5. Cronan, J. E. & Gelmann, E. P. Physical properties of membrane lipids: biological relevance and regulation. *Bacteriol. Rev.* **39**, 232–56 (1975).
6. Zhang, X. & Wang, C. Supramolecular amphiphiles. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 94–101 (2011).
7. Löwik, D. W. P. M. & van Hest, J. C. M. Peptide based amphiphiles. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 234–45 (2004).
8. Uchegbu, I. F. & Vyas, S. P. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int. J. Pharm.* **172**, 33–70 (1998).
9. Rajera, R. *et al.* Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biol. Pharm. Bull.* **34**, 945–53 (2011).
10. Tanford, C. Theory of micelle formation in aqueous solutions. *J. Phys. Chem.* **78**, 2469–2479 (1974).
11. Marques, E. & Regev, O. Vesicle formation and general phase behavior in the catanionic mixture SDS-DDAB-water. The anionic-rich side. *J. Phys. Chem. B* **102**, 6746–6758 (1998).
12. Nuopponen, M., Ojala, J. & Tenhu, H. Aggregation behaviour of well defined amphiphilic diblock copolymers with poly(N-isopropylacrylamide) and hydrophobic blocks. *Polymer (Guildf).* **45**, 3643–3650 (2004).
13. Israelachvili, J., Mitchell, D. & Ninham, B. THEORY OF SELF-ASSEMBLY OF LIPID BILAYERS AND VESICLES. *Biochim. Biophys. Acta* **470**, 185–201 (1977).
14. Israelachvili, J. N. *Intermolecular and surface forces.* (Elsevier, 2011).
15. Dörfler, H. D. *Grenzflächen und Kolloid-disperse Systeme.* (Springer, 2002).
16. Nagarajan, R. Molecular packing parameter and surfactant self-assembly: the neglected role of the surfactant tail. *Langmuir* **18**, 31–38 (2002).

17. Israelachvili, J., Mitchell, D. & Ninham, B. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 1525–1568 (1976).
18. Berret, J. Transient Rheology of Wormlike Micelles. *Langmuir* **13**, 2227–2234 (1997).
19. Song, L. & Rosen, M. Surface properties, micellization, and premicellar aggregation of gemini surfactants with rigid and flexible spacers. *Langmuir* **12**, 1149–1153 (1996).
20. Berthod, A., Tomer, S. & Dorsey, J. G. Polyoxyethylene alkyl ether nonionic surfactants: physicochemical properties and use for cholesterol determination in food. *Talanta* **55**, 69–83 (2001).
21. Puvvada, S. & Blankschtein, D. Molecular-thermodynamic approach to predict micellization, phase behavior and phase separation of micellar solutions. I. Application to nonionic surfactants. *J. Chem. Phys.* **92**, 3710–3724 (1990).
22. Méléard, P. *et al.* Bending elasticities of model membranes: influences of temperature and sterol content. *Biophys. J.* **72**, 2616–29 (1997).
23. Huang, C. & Mason, J. T. Geometric packing constraints in egg phosphatidylcholine vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **75**, 308–310 (1978).
24. Brückner, E. Solubilisierung lipophiler Substanzen durch Phospholipidvesikel. *Dissertation* (2000).
25. Aboelwafa, A. A., El-Setouhy, D. A. & Elmeshad, A. N. Comparative study on the effects of some polyoxyethylene alkyl ether and sorbitan fatty acid ester surfactants on the performance of transdermal carvedilol proniosomal gel using experimental design. *AAPS PharmSciTech* **11**, 1591–1602 (2010).
26. Degen, P. *Ultradünne Filme.* (2008).
27. Diamant, H. & Andelman, D. Kinetics of Surfactant Adsorption at Fluid-Fluid Interfaces. *J. Phys. Chem.* **100**, 13732–13742 (1996).
28. Ward, A. F. H. & Tordai, L. Time-Dependence of Boundary Tensions of Solutions I. The Role of Diffusion in Time-Effects. *J. Chem. Phys.* **14**, 453–461 (1946).
29. Fainerman, V. B., Makievski, A. V. & Miller, R. The analysis of dynamic surface tension of sodium alkyl sulphate solutions, based on asymptotic equations of adsorption kinetic theory. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **87**, 61–75 (1994).
30. Bibette, J., Leal-Calderon, F. & Poulin, P. Emulsions: Basic Principles. *Rep. Prog. Phys.* **62**, 969–1033 (1999).
31. Jaeger, H. M. & Nagel, S. R. Physics of the Granular State. *Science (80-.)*. **255**, 1523–1531 (1992).

32. Mason, T. G. New fundamental concepts in emulsion rheology. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **4**, 231–238 (1999).
33. Becher, P. *Emulsions: theory and practice*. (Reinholds, 1965).
34. Laugel, C., Baillet, A., P. Youenang Piemi, M., Marty, J. P. & Ferrier, D. Oil–water–oil multiple emulsions for prolonged delivery of hydrocortisone after topical application: comparison with simple emulsions. *Int. J. Pharm.* **160**, 109–117 (1998).
35. Vandergraaf, S., Schroen, C. & Boom, R. Preparation of double emulsions by membrane emulsification? a review. *J. Memb. Sci.* **251**, 7–15 (2005).
36. Florence, A. & Whitehill, D. The formulation and stability of multiple emulsions. *Int. J. Pharm.* **11**, 277–308 (1982).
37. Pays, K. & Giermanska-Kahn, J. Double emulsions: how does release occur? *J. Control. Release* **79**, 193–205 (2002).
38. Frank, K. Formulieren von Anthocyanen in Doppelemulsionen. (2012).
39. Utada, A. S. *et al.* Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device. *Science* **308**, 537–41 (2005).
40. Shum, H. C., Lee, D., Yoon, I., Kodger, T. & Weitz, D. a. Double emulsion templated monodisperse phospholipid vesicles. *Langmuir* **24**, 7651–3 (2008).
41. Yow, H. N. & Routh, A. F. Formation of liquid core - polymer shell microcapsules. *Soft Matter* **2**, 940–949 (2006).
42. Lee, D. & Weitz, D. a. Nonspherical colloidosomes with multiple compartments from double emulsions. *Small* **5**, 1932–5 (2009).
43. Raghuraman, B., Tirmizi, N. & Wiencek, J. Emulsion liquid membranes for wastewater treatment: equilibrium models for some typical metal-extractant systems. *Environ. Sci. Technol.* **28**, 1090–8 (1994).
44. Bonnet, M. *et al.* Release rate profiles of magnesium from multiple W/O/W emulsions. *Food Hydrocoll.* **23**, 92–101 (2009).
45. Dams, S. S. & Walker, I. M. Multiple emulsions as targetable delivery systems. *Drug Enzym. Target. Part B* **149**, 51–64 (1987).
46. Okochi, H. & Nakano, M. Preparation and evaluation of w/o/w type emulsions containing vancomycin. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **45**, 5–26 (2000).
47. Atkins, P. W. *Physikalische Chemie*. (Wiley, 2001).
48. Lawson, L. B. & Papadopoulos, K. D. Effects of a phospholipid cosurfactant on external coalescence in water-in-oil-in-water double-emulsion globules. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **250**, 337–342 (2004).

49. Seemann, R., Brinkmann, M., Pfohl, T. & Herminghaus, S. Droplet based microfluidics. *Rep. Prog. Phys.* **75**, 1–40 (2012).
50. Ash, A., Soma, J. & Papadopoulos, K. Ostwald ripening in sodium dodecyl sulfate-stabilized decane-in-water emulsions. *J. Colloid Interface Sci.* **181**, 225–231 (1996).
51. Ratke, L. & Voorhees, P. W. *Growth and Coarsening*. (Springer, 2002).
52. Lee, H., Doo Chin B, Yang, S. & Park, O. Surfactant Effect on the Stability and Electrorheological Properties of Polyaniline Particle Suspension. *J. Colloid Interface Sci.* **206**, 424–438 (1998).
53. Magdassi, S., Frenkel, M. & Garti, N. Correlation Between Nature of Emulsifier and Multiple Emulsion Stability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **11**, 791–798 (1985).
54. Ficheux, M., Bonakdar, L. & Bibette, J. Some Stability Criteria for Double Emulsions. *Langmuir* **14**, 2702–2706 (1998).
55. Dickinson, E., Murray, B. S. & Stainsby, G. Coalescence stability of emulsion-sized droplets at a planar oil-water interface and the relationship to protein film surface rheology. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **84**, 871 (1988).
56. Stryer, L., Berg, J. M. & Tymoczko, J. L. *Biochemistry*. (2002).
57. Rosen, M. & Kunjappu, J. 13 Surfactants in Biology. *Surfactants Interfacial Phenomena*, ... (2012). at
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118228920.ch13/summary>>
58. Lauf, U. DMPC Nanotubes: Untersuchungen einer neuartigen Vesikelstruktur in Dispersionen aus DMPC. (2003).
59. Barenholz, Y. *et al.* A simple method for the preparation of homogeneous phospholipid vesicles. *Biochemistry* **16**, 2806–10 (1977).
60. Acta, B., Columbia, B., Mayer, L., Hope, M. & Cullis, P. Vesicles of variable sizes produced by a rapid extrusion procedure. *Biochim. Biophys. Acta* **858**, 161–168 (1986).
61. Szoka, F. & Papahadjopoulos, D. COMPARATIVE PROPERTIES and Methods of PREPARATION OF LIPID VESICLES (LIPOSOMES). *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* **9**, 467–508 (1980).
62. Hope, M., Bally, M. & Mayer, L. Generation of Multilamellar and Unilamellar Phospholipid Vesicles. *Chem. Phys. Lipids* **40**, 89–107 (1986).
63. Yoshioka, T., Sternberg, B. & Florence, A. T. Preparation and properties of vesicles (niosomes) of sorbitan monoesters (Span20, 40, 60 and 80) and a sorbitan triester (Span 85). *Int. J. Pharm.* **105**, 1–6 (1994).

64. Manosroi, A. *et al.* Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactants mixed with cholesterol. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **30**, 129–138 (2003).
65. Kato, K., Walde, P., Koine, N. & Ichikawa, S. Temperature-sensitive nonionic vesicles prepared from Span 80 (sorbitan monooleate). *Langmuir* **80**, 10762–10770 (2008).
66. Sorgi, F. L. & Huang, L. Large scale production of DC-Chol cationic liposomes by microfluidization. *Int. J. Pharm.* **144**, 131–139 (1996).
67. Vuillemand, J., Laval, U. & Comtois, P. Recent advances in the large-scale production of lipid vesicles for use in food products: microfluidization. *J. Microencapsul.* **8**, 547–562 (1991).
68. Evans, E. & Needham, D. Physical properties of surfactant bilayer membranes: thermal transitions, elasticity, rigidity, cohesion and colloidal interactions. *J. Phys. Chem.* **91**, 4219–4228 (1987).
69. Needham, D. & Nunn, R. S. Elastic deformation and failure of lipid bilayer membranes containing cholesterol. *Biophys. J.* **58**, 997–1009 (1990).
70. Rawicz, W., Olbrich, K. C., McIntosh, T., Needham, D. & Evans, E. Effect of chain length and unsaturation on elasticity of lipid bilayers. *Biophys. J.* **79**, 328–339 (2000).
71. Mui, B. L., Cullis, P. R., Evans, E. a & Madden, T. D. Osmotic properties of large unilamellar vesicles prepared by extrusion. *Biophys. J.* **64**, 443–453 (1993).
72. Schomaecker, R. & Strey, R. Effect of Ionic Surfactants on Nonionic Bilayers: Bending Elasticity of Weakly Charged Membranes. *J. Phys. Chem.* **98**, 3908–3912 (1994).
73. Helenius, A. & Simons, K. Solubilization of membranes by detergents. *Biochim. Biophys. Acta* **415**, 29–79 (1975).
74. Garavito, R. M. & Ferguson-Miller, S. Detergents as Tools in Membrane Biochemistry. *J. Biol. Chem.* **276**, 32403–32406 (2001).
75. Tipler, P. A. & Mosca, G. *Physik: Für Wissenschaftler und Ingenieure.* (Elsevier, 2004).
76. Everett, D. H. *Grundzüge der Kolloidwissenschaft.* (Steinkopf Verlag, 1992).
77. Lagaly, G., Schulz, O. & Zimehl, R. *Dispersionen und Emulsionen.* (1997).
78. Steinhäuser, M. Stabilisierung und Funktionalisierung von Calciumphosphat - Nanopartikeln mit Proteinen und Tetraetherlipiden. (2009).
79. Lopez, N. *et al.* On the origin of the catalytic activity of gold nanoparticles for low-temperature CO oxidation. *J. Catal.* **223**, 232–235 (2004).
80. Bratlie, K. M., Lee, H., Komvopoulos, K., Yang, P. & Somorjai, G. a. Platinum nanoparticle shape effects on benzene hydrogenation selectivity. *Nano Lett.* **7**, 3097–3101 (2007).

81. Jung, W. K. *et al.* Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 2171–2178 (2008).
82. Peetsch, A. *et al.* Silver-doped calcium phosphate nanoparticles: Synthesis, characterization, and toxic effects toward mammalian and prokaryotic cells. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **102**, 724–729 (2013).
83. Seo, D., Yoon, W., Park, S., Kim, J. & Kim, J. The preparation of hydrophobic silver nanoparticles via solvent exchange method. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **313-314**, 158–161 (2008).
84. Wang, W. & Baohua, G. in *ACS Symp. Ser.* 1–14 (2004).
85. Bothun, G. D. Hydrophobic silver nanoparticles trapped in lipid bilayers: Size distribution, bilayer phase behavior, and optical properties. *J. Nanobiotechnology* **6**, 13 (2008).
86. Jiao, J. & Burgess, D. J. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80. *AAPS PharmSci* **5**, E7 (2003).
87. Santini, E., Liggieri, L., Sacca, L., Clause, D. & Ravera, F. Interfacial rheology of Span 80 adsorbed layers at paraffin oil–water interface and correlation with the corresponding emulsion properties. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **309**, 270–279 (2007).
88. Krägel, J. & Derkach, S. R. Interfacial shear rheology. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **15**, 246–255 (2010).
89. Edwards, D. A. & Wasan, D. T. A micromechanical model of linear surface rheological behavior. *Chem. Eng. Sci.* **46**, 1247–1257 (1991).
90. U, W. R. & Richtering, W. Rheology and shear induced structures in surfactant solutions. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **6**, 446–450 (2001).
91. Opawale, F. & Burgess, D. Influence of Interfacial Properties of Lipophilic Surfactants on Water-in-Oil Emulsion Stability. *J. Colloid Interface Sci.* **197**, 142–50 (1998).
92. Yeung, A. & Zhang, L. Shear effects in interfacial rheology and their implications on oscillating pendant drop experiments. *Langmuir* **22**, 693–701 (2006).
93. Lucassen-Reynders, E. H., Cagna, A. & Lucassen, J. Gibbs elasticity, surface dilational modulus and diffusional relaxation in nonionic surfactant monolayers. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **186**, 63–72 (2001).
94. Chen, R. F. & Knutson, J. R. Mechanism of fluorescence concentration quenching of carboxyfluorescein in liposomes: energy transfer to nonfluorescent dimers. *Anal. Biochem.* **172**, 61–77 (1988).

95. Lichtenberg, D. *et al.* Effect of surface curvature on stability, thermodynamic behavior, and osmotic activity of dipalmitoylphosphatidylcholine single lamellar vesicles. *Biochemistry* **20**, 3462–3467 (1981).
96. Stauffer, C. E. The Measurement of Surface Tension by the Pendant Drop Technique. *J. Phys. Chem* **69**, 1933–1938 (1965).
97. Rotenberg, Y., Boruvka, L. & Neumann, A. W. Determination of surface tension and contact angle from the shapes of axisymmetric fluid interfaces. *J. Colloid Interface Sci.* **93**, 169–183 (1983).
98. Song, B. & Springer, J. Determination of Interfacial Tension from the Profile of a Pendant Drop Using Computer-Aided Image Processing. *J. Colloid Interface Sci.* **184**, 64–76 (1996).
99. Vonnegut, B. Rotating Bubble Method for the Determination of Surface and Interfacial Tensions. *Rev. Sci. Instrum.* **13**, 6–9 (1942).
100. Mondy, L. *et al.* *Surface Rheology and Interface Stability*. (2010).
101. Mezger, T. G. *Das Rheologie Handbuch*. (2000).
102. Chen, Z. Synthese von Mikrokapseln und deren Deformationsverhalten unter äußeren Stimulationen. (2012).
103. Williams, J. M. High Internal Phase Water-in-Oil Emulsions: Influence of Surfactants and Cosurfactants on Emulsion Stability and Foam Quality. *Langmuir* **7**, 1370–1377 (1991).
104. Tadros, T. F. Emulsion Formation, Stability, and Rheology. *Emuls. Form. Stab.* 1–10 (2013).
105. Moghaddam, B., McNeil, S. E., Zheng, Q., Mohammed, A. R. & Perrie, Y. Exploring the correlation between lipid packaging in lipoplexes and their transfection efficacy. *Pharmaceutics* **3**, 848–864 (2011).
106. Binks, B. P., Rodrigues, J. A. & Frith, W. J. Synergistic interaction in emulsions stabilized by a mixture of silica nanoparticles and cationic surfactant. *Langmuir* **23**, 3626–3636 (2007).
107. Binks, B. P. & Lumsdon, S. O. Pickering emulsions stabilized by monodisperse latex particles: Effects of particle size. *Langmuir* **17**, 4540–4547 (2001).
108. Melle, S., Lask, M. & Fuller, G. G. Pickering emulsions with controllable stability. *Langmuir* **21**, 2158–2162 (2005).
109. Panacek, A. *et al.* Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *J. Phys. Chem. B* **110**, 16248–53 (2006).

110. Kittler, S. Synthese , Löslichkeit und biologische Aktivität von Silber-Nanopartikeln. (2009).
111. Xu, L. *et al.* Hydrophobic coating- and surface active solvent-mediated self-assembly of charged gold and silver nanoparticles at water-air and water-oil interfaces. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11**, 6490–7 (2009).
112. Sapei, L., Naqvi, M. A. & Rousseau, D. Stability and release properties of double emulsions for food applications. *Food Hydrocoll.* **27**, 316–323 (2012).
113. Rosen, M. & Kunjappu, J. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. (Wiley, 2012).
114. Peltonen, L. & Yliruusi, J. Surface Pressure, Hysteresis, Interfacial Tension, and CMC of Four Sorbitan Monoesters at Water-Air, Water-Hexane, and Hexane-Air Interfaces. *J. Colloid Interface Sci.* **227**, 1–6 (2000).
115. Bauer, M., Charitat, T., Fajolles, C., Fragneto, G. & Dailant, J. Insertion properties of cholesteryl cyclodextrins in phospholipid membranes: a molecular study. *Soft Matter* **8**, 942 (2012).
116. Dabkowska, A. P., Barlow, D. J., Hughes, A. V, Campbell, R. A. & Ox, D. The effect of neutral helper lipids on the structure of cationic lipid monolayers. *J. R. Soc. Interface* **9**, 548–561 (2012).
117. Modlińska, A. & Bauman, D. The Langmuir-Blodgett technique as a tool for homeotropic alignment of fluorinated liquid crystals mixed with arachidic acid. *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 4923–4945 (2011).
118. Degen, P. *et al.* Effect of magnetic nanoparticles on the surface rheology of surfactant films at the water surface. *Soft Matter* **7**, 7655 (2011).
119. Shchipunov, Y. A. & Schmiedel, P. Phase behavior of lecithin at the oil/water interface. *Langmuir* **7463**, 6443–6445 (1996).
120. Trotta, M., Gallarate, M., Pattarino, F. & Morel, S. Emulsions containing partially water-miscible solvents for the preparation of drug nanosuspensions. *J. Control. Release* **76**, 119–128 (2001).
121. Egger, S. Herstellung von Vesikeln mithilfe der Phasentransfermethode. (2013).
122. Ingram, B. T. Surface tension of non-ideal surfactant mixtures. *Colloid Polym. Sci.* **258**, 191–193 (1980).
123. Padron Aldana, G. A. Effect of Surfactants on Drop Size Distribution in a Bath, Rotor-Stator Mixer. (2005).
124. Wang, X. Characterization of Surfactant Adsorption at a Liquid-Liquid Interface by Drop Volume Tensiometrie. (1997).

125. Krägel, J. *et al.* Dynamics of mixed protein-surfactant layers adsorbed at the water/air and water/oil interface. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **31**, 107–114 (2003).
126. Dickinson, E. Milk protein interfacial layers and the relationship to emulsion stability and rheology. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **20**, 197–210 (2001).
127. Dicharry, C., Arla, D., Sinquin, A., Graciaa, A. & Bouriat, P. Stability of water/crude oil emulsions based on interfacial dilatational rheology. *J. Colloid Interface Sci.* **297**, 785–791 (2006).
128. Jaishankar, A., Sharma, V. & McKinley, G. H. Interfacial viscoelasticity, yielding and creep ringing of globular protein-surfactant mixtures. *Soft Matter* **7**, 7623–7634 (2011).
129. Feng, S., MacDonald, R., Ketterson, J. & Abraham, B. Analysis of the sensitivity of surface shear instruments. *Langmuir* **32**, 1815–1821 (1991).
130. Murray, B. S. Rheological properties of protein films. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **16**, 27–35 (2011).
131. Robertson, D., Hellweg, T., Tiersch, B. & Koetz, J. Polymer-induced structural changes in lecithin/sodium dodecyl sulfate-based multilamellar vesicles. *J. Colloid Interface Sci.* **270**, 187–194 (2004).
132. Pautot, S., Frisken, B., Cheng, J., Xie, X. & Weitz, D. Spontaneous formation of lipid structures at oil/water/lipid interfaces. *Langmuir* **19**, 10281–10287 (2003).
133. Pautot, S., Frisken, B. J. & Weitz, D. A. Engineering asymmetric vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 10718–21 (2003).
134. Nishimura, K., Suzuki, H., Toyota, T. & Yomo, T. Size control of giant unilamellar vesicles prepared from inverted emulsion droplets. *J. Colloid Interface Sci.* **376**, 119–25 (2012).
135. Matosevic, S. & Paegel, B. M. Stepwise synthesis of giant unilamellar vesicles on a microfluidic assembly line. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 2798–800 (2011).
136. Ota, S., Yoshizawa, S. & Takeuchi, S. Microfluidic Formation of Monodisperse, Cell-Sized, and Unilamellar Vesicles. *Angew. Chemie* **121**, 6655–6659 (2009).
137. Stachowiak, J. C. *et al.* Unilamellar vesicle formation and encapsulation by microfluidic jetting. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 4697–4702 (2008).
138. Cheung Shum, H., Varnell, J. & Weitz, D. a. Microfluidic fabrication of water-in-water (w/w) jets and emulsions. *Biomicrofluidics* **6**, 12808–128089 (2012).
139. Raynal, S., Grossiord, J., Seiller, M., Clause, D. & Raynap, S. A topical W/O/W multiple emulsion containing several active substances: formulation, characterization and study of release. *J. Control. release* **26**, 129–140 (1993).

140. Kanouni, M., Rosano, H. L. & Naouli, N. Preparation of a stable double emulsion (W1/O/W2): Role of the interfacial films on the stability of the system. *Adv. Colloid Interface Sci.* **99**, 229–254 (2002).
141. Spector, M. S. & Zasadzinski, J. A. Topology of Multivesicular Liposomes, a Model Biliquid Foam. *Langmuir* **12**, 4704–4708 (1996).
142. Ritger, P. L. & Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control. Release* **5**, 23–36 (1987).
143. Pautot, S., Frisken, B. & Weitz, D. Production of unilamellar vesicles using an inverted emulsion. *Langmuir* **19**, 2870–2879 (2003).