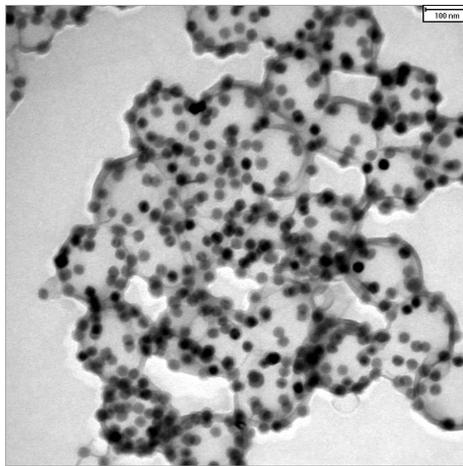




ulm university universität
uulm

Bioabbaubare funktionalisierte fluoreszierende und superparamagnetische Polymernanopartikel

Dissertation



Zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. nat.
der Fakultät für Naturwissenschaften
der Universität Ulm

vorgelegt von

Markus Urban

geboren am 30.11.1981 in Biberach an der Riss

Ulm an der Donau, 2010

Max-Planck-Institut für Polymerforschung

Max Planck Institute for Polymer Research



Amtierender Dekan

Herr Prof. Dr. Axel Groß

1. Gutachterin

Frau Prof. Dr. Katharina Landfester

2. Gutachter

Tag der Promotion

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theorie und Grundlagen	4
2.1	Heterophasensysteme.....	4
2.1.1	Emulsionen.....	4
2.1.2	Stabilisierung von Miniemulsionen.....	5
2.1.3	Einfluss des Tensides.....	6
2.1.4	Miniemulsionspolymerisation.....	7
2.2	Bioabbaubare Polymere.....	9
2.2.1	Biokompatibilität.....	9
2.2.2	Polymere.....	9
2.2.3	Polymerabbau und Erosion.....	12
2.3	Magnetismus.....	13
2.4	Herstellung von magnetischen Eisenoxid Nanopartikeln.....	19
2.5	Herstellung von magnetischen Polymer Kompositpartikeln.....	20
2.6	Kompositpartikel mit unterschiedlicher Morphologie.....	21
2.7	Herstellung von Kompositpartikeln mit unterschiedlicher Morphologie.....	23
2.8	Herstellung von funktionalisierten, polylactidbasierten Partikeln.....	26
2.9	Anwendung fluoreszierender und/oder magnetischer Nanopartikel in der Medizin.....	27
2.9.1	Magnetresonanztomographie (MRT).....	28
2.9.2	Hyperthermie.....	29
2.9.3	Wirkstofftransport und Zelltrennung mit magnetischen Partikeln.....	30
3	Messmethoden	32
3.1	Dynamische Lichtstreuung (DLS).....	32
3.2	Elektronenmikroskopische Methoden.....	33
3.2.1	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	33
3.2.2	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM).....	34
3.3	Gel-Permeations-Chromatographie (GPC).....	36
3.4	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)	37
3.5	Partikelladungsdetektion (PCD).....	38
3.6	Präparative Ultrazentrifugation.....	39
3.7	Röntgenpulverdiffraktometrie (XRD).....	40
3.8	Vibrationsmagnetometrie (VSM).....	41
4	Experimenteller Teil	42
4.1	Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln	42
4.1.1	Synthese von 25 nm Eisenoxid-Nanopartikeln.....	42
4.1.2	Synthese von 10 nm Magnetit-Nanopartikeln.....	42
4.1.3	Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln	43
4.1.3.1	Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln in PLLA.....	43
4.1.3.2	Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln in PLLA.....	44
4.2	Carboxyl-, amino- und PEG-funktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel.....	45

4.2.1	Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	45
4.2.2	Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren	46
4.2.3	Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	47
4.2.4	Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren	47
4.2.5	Herstellung von polyethylenglycolfunktionalisierten PLLA/P(PEG- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	48
4.3	Magnetische carboxyl- und aminofunktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel..	49
4.3.1	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln.....	49
4.3.2	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln.....	49
4.3.3	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln	50
4.3.4	Herstellung von magnetischen, aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln	50
5	Ergebnisse und Diskussion	51
5.1	Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln	51
5.1.1	Synthese von 25 nm Eisenoxid-Nanopartikeln	53
5.1.2	Synthese von 10 nm Magnetit-Nanopartikeln	54
5.1.3	Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln	56
5.1.3.1	Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikel in PLLA.....	56
5.1.3.2	Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikel in PLLA	65
5.2	Carboxyl-, amino- und PEG-funktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel.....	70
5.2.1	Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	71
5.2.2	Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren	76
5.2.3	Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	84
5.2.4	Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren	89
5.2.5	Herstellung von polyethylenglycolfunktionalisierten PLLA/P(PEG- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion	92
5.3	Magnetische carboxyl- und aminofunktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel..	95
5.3.1	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln.....	95
5.3.2	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln.....	97

5.3.3	Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln.....	100
5.3.4	Herstellung von magnetischen, aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH- <i>co</i> -St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln.....	102
6	Zusammenfassung.....	105
7	Summary.....	107
8	Anhang.....	109
8.1	Geräte und Methoden.....	109
8.2	Abkürzungen.....	112
8.3	Symbole	113
8.4	Chemikalienverzeichnis	116
9	Literatur.....	117
	Danksagung.....	122
	Wissenschaftliche Publikationen	123
	Erklärung	124

1 Einleitung

Die Beschreibung des Magnetismus hat ihre Wurzeln in der chinesischen und europäischen Kultur. Belege hierfür finden sich in der chinesischen Literatur bereits seit der zweiten Hälfte des ersten Jahrtausends vor Christus. Im Jahr 83 beschrieb Lung Heng einen magnetischen Löffel, der frei drehbar auf einer Holzscheibe angebracht war und sich nach Süden ausrichtete. Dieser wurde in magischen Ritualen verwendet. Im 11. Jahrhundert verwendeten die Chinesen eine schwimmende Nadel zur Navigation, die Südweiser genannt wurde. Über die Entdeckung und Namensgebung des Magnetismus in der europäischen Kultur gibt es verschiedene Auffassungen. Der Legende des Griechen Nikander von Kolophon aus dem Jahre 150 vor Christus nach lehnt sich das Wort Magnetismus an den griechischen Hirten Magnes an. Dieser fand auf dem Berg Ida seltsame Steine, die seine Schuhnägel und seinen Hirtenstab anzogen. Lucretius von Rom (96 – 53 vor Christus) hingegen beschreibt als Ursprung des Wortes Magnetismus die griechische Stadt Magnesia, in der Magnetit gefunden wurde. Viele große Philosophen der Antike, darunter Thales und Aristoteles, versuchten den Magnetismus und dessen Kraftwirkung vergeblich zu erklären. Pierre de Maricourt beschreibt im Jahr 1269 veröffentlichten “Epistola de Magnete“ Versuche von Magnetit mit Eisennadeln. Diese Eisennadeln richteten sich in Richtung zweier Punkte dieser Magnetitkugeln aus, die Maricourt dann entsprechend dem Himmelsgewölbe in Nord- und Südpol benannte. Der englische Naturforscher und Arzt William Gilbert veröffentlichte im Jahre 1600 sein Buch “De Magnete“, in dem er sich mit dem Magnetismus der Erde beschäftigte. Diesen erklärte er durch ungleichmäßig verteilte Eisenlager. Lange Zeit wurden Magnetismus und Elektrizität für getrennte Phänomene gehalten. Erst im Jahre 1820 entdeckte der dänische Physiker Hans Christian Oersted den Zusammenhang zwischen Magnetismus und Elektrizität, als er die Ablenkung einer Kompassnadel in der Nähe eines stromdurchflossenen Leiters bemerkte. Nur kurze Zeit später fand André Marie Ampère, dass zwischen zwei parallelen Stromleitern während einer Entladung eine Kraft wirkt. Er entdeckte, dass in elektrischen Leitern Strom fließt und führte die Begriffe Spannung und Strom in die Elektrizitätslehre ein. Moleküle werden seiner Meinung nach von kreisförmigen elektrischen Strömen umgeben, ähnlich zum später erschienen Bohr’schen Atommodell. Michael Faraday führte die Forschung fort und veröffentlichte im Jahr 1831 die Entdeckung der elektromagnetischen Induktion. James Clerk Maxwell formulierte schließlich die vier Maxwell’schen Gleichungen. Ein sich zeitlich änderndes magnetisches Feld erzeugt ein

elektrisches Wirbelfeld und ein sich zeitlich änderndes elektrisches Feld erzeugt ein magnetisches Wirbelfeld. ^[1]

In den letzten Jahrzehnten wurde viel Aufwand zur Synthese von Ferrofluiden betrieben. Ferrofluide sind Dispersionen aus magnetischen Materialien, die bereits in vielfältigen Einsatzgebieten verwendet werden. Ferrofluide verändern zum Beispiel ihre Viskosität im Magnetfeld, sie werden daher als Schwingungsdämpfer in Stoßdämpfern oder in Lautsprechern verwendet. Weitere Anwendungen sind magnetische Tinten, Schmiermittel oder Wellendichtungen. ^[2]

Die Bedeutung magnetischer Nanopartikel steigt im medizinischen Bereich. Auf Grund ihrer geringen Größe können Nanopartikel von Zellen aufgenommen werden und sind zum Teil in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Geeignete Polymere hierfür sind beispielsweise Polyester oder Polybutylcyanoacrylate. ^[3, 4] Magnetischen Nanopartikel werden als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie verwendet. Dort sind sie durch ihre magnetischen Eigenschaften in der Lage die Relaxationszeiten der Protonen zu verändern, um somit den Kontrast in den Abbildungen zu verbessern. ^[5, 6] Magnetische Nanopartikel heizen sich in einem magnetischen Wechselfeld auf. Dies wird in der Hyperthermie ausgenutzt, wo magnetische Nanopartikel in einen Tumor eingebracht werden und diesen durch Wärme schließlich zerstören. ^[7-9] Als weitere Anwendung können Zellen mit magnetischen Nanopartikeln markiert und somit von nicht markierten mit Hilfe eines Magneten abgetrennt werden. ^[5]

Ein großer Nachteil von Chemotherapeutika ist ihre Nichtspezifität. Einmal verabreicht verteilen sie sich im ganzen Körper und schädigen auch gesunde Zellen. Magnetische Partikel eignen sich als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe und können somit gezielt an den gewünschten Wirkort mit Hilfe eines externen Magnetfeldes geführt werden. ^[5, 10]

Bei der Herstellung von magnetischen oder funktionalisierten Polymerpartikeln tritt häufig das Problem auf, dass nur geringe Verkapselungseffizienzen oder niedrige Eisenoxidgehalte erreicht werden. Zusätzlich wird meistens deutlich mehr Tensid als bei der Miniemulsionstechnik benötigt. Die Miniemulsion ist eine vielseitig verwendbare Technik. Sie ermöglicht die Herstellung von Partikeln einheitlicher Größe im Nanometerbereich. Magnetische Polymerpartikel mit einer hohen Verkapselungseffizienz und funktionalisierte Partikel können über diese Methode hergestellt werden.

Im 1. Teil der vorliegenden Dissertation wird die Synthese von bioabbaubaren, funktionalisierten, fluoreszierenden und superparamagnetischen Polymernanopartikeln auf Poly(L-lactid)-Basis beschrieben. Hydrophobisierte, superparamagnetische Eisenoxidpartikel

unterschiedlicher Größe (25 oder 10 nm) werden in dem bioabbaubaren und biokompatiblen Polymer Poly(L-lactid) zusammen mit dem Fluoreszenzfarbstoff PMI (N-(2,6-Diisopropylphenyl)-perylene-3,4-dicarboximid) verkapselt. Experimente mit mesenchymalen Stammzellen werden von Frau Dr. Gerlinde Schmidtke-Schrezenmeier durchgeführt und dabei die Aufnahme und spätere Auswirkung auf die Zellen untersucht. Die Eignung der Partikel als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie wird ebenso überprüft. Auf Grund des verkapselten Fluoreszenzfarbstoffes können diese Partikel in Zellen nachgewiesen werden. Der Farbstoff könnte in Zukunft auch durch einen anderen öllöslichen medizinischen Wirkstoff ersetzt werden, wodurch die Partikel auch als Transportsystem für Medikamente verwendet werden könnten.

Im 2. Teil der Arbeit wird die Synthese von Kompositpartikeln aus Poly(L-lactid) und einem carboxyl-, amino- oder polyethylenglycolfunktionalisiertem Polystyrol beschrieben. Ziel ist die Herstellung von Partikeln mit einer definierten Anzahl an funktionellen Gruppen auf der Oberfläche. Je nach verwendetem Monomer, Monomerverhältnis oder den Herstellungsbedingungen lassen sich unterschiedliche Morphologien und Oberflächenfunktionalisierungen realisieren. Oberflächenfunktionalisierungen verändern die Zellaufnahme von Partikeln und ermöglichen eine spätere Anbindung von Aminosäuren oder Proteinen, wodurch die Partikel im idealen Fall nur von bestimmten Zellen aufgenommen werden. Durch PEG-Funktionalisierung der Partikeloberfläche kann die Blutzirkulationszeit der Teilchen erhöht werden, indem die Proteinanlagerung verhindert wird.

Im 3. Teil wird eine Kombination der zwei vorher beschriebenen Abschnitte durchgeführt. Magnetische Nanopartikel werden in carboxyl- oder aminofunktionalisiertem Polystyrol und Poly(L-lactid) verkapselt. Somit entstehen Partikel, die sich auf Grund der magnetischen Eigenschaften beispielsweise als Kontrastmittel für die MRT eignen und durch die definierte Oberflächenfunktionalisierung eine Anbindung von Aminosäuren oder Proteinen ermöglichen.

2 Theorie und Grundlagen

Im zweiten Kapitel werden die theoretischen Grundlagen zum besseren Verständnis der Arbeit vorgestellt. Die Herstellung der Polymerpartikel erfolgt mit Hilfe des Miniemulsionsprozesses und der Miniemulsionspolymerisation in Heterophase. Ebenso wird auf Begriffe wie Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit eingegangen. Die Grundlagen des Magnetismus und die verschiedenen Herstellungsmöglichkeiten von magnetischen, strukturierten und funktionalisierten Teilchen werden dargestellt. Ein Überblick über die Anwendung von Nanopartikeln in der Medizin komplettieren schließlich die theoretischen Grundlagen.

2.1 Heterophasensysteme

Ein Heterophasensystem besteht aus zwei nicht ineinander mischbaren Komponenten. Eine der Komponenten (dispergierte Phase) ist dabei in der anderen Komponente (kontinuierliche Phase) verteilt. Die dispergierte und kontinuierliche Phase können dabei in den Aggregatzuständen fest, flüssig oder gasförmig vorliegen. Zur Stabilisierung werden beispielsweise Tenside verwendet. ^[11]

2.1.1 Emulsionen

Emulsionen sind Heterophasensysteme die aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten bestehen. Zur Erzeugung der Tröpfchen werden Scherkräfte verwendet, die beim Schütteln, Rühren, bei der Ultraschallbehandlung oder der Hochdruckhomogenisierung auftreten. Durch den Zusatz von Tensiden wird ein Zusammenfließen der Tröpfchen verhindert und die Emulsion stabilisiert. Besteht die dispergierte Phase aus einem Öl und die kontinuierliche Phase aus Wasser, wird das Heterophasensystem als Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion) bezeichnet. Bei einer wässrigen dispergierten Phase und einer kontinuierlichen Phase aus einem Öl handelt es sich um eine Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O-Emulsion). In Abhängigkeit von Tröpfchengröße, Thermodynamik und Herstellung werden Emulsionen weiter in Makro-, Mikro- und Miniemulsionen unterteilt.

Makroemulsionen entstehen nur, wenn dem System Energie in Form von Scherkräften (z. B. durch Rühren) zugeführt werden. Tenside lagern sich an den neu gebildeten Grenzflächen an und stabilisieren das System kinetisch, aber nicht thermodynamisch. Nach einiger Zeit tritt Phasenseparation auf. Je nach Art der Homogenisierung entstehen Tröpfchen im Bereich von 0,1 bis 10 μm mit meist polydisperser Tröpfchengrößenverteilung. Zur Herstellung von Makroemulsionen werden Tensidmengen im Bereich der kritischen Mizellkonzentration oder leicht darüber verwendet.

Zur Herstellung von Mikroemulsionen werden deutliche höhere Tensidmengen benötigt. Mit 50 bis 200%, bezogen auf die dispergierte Phase, befindet sich die Konzentration weit oberhalb der kritischen Mizellkonzentration. Ein Cotensid, welches selber keine Mizellen ausbilden kann, meist ein Alkohol mittlerer Kettenlänge, wird dem System zugesetzt und verringert die Grenzflächenspannung zwischen Wasser- und Ölphase deutlich. Mikroemulsionen bilden sich spontan aus und sind thermodynamisch stabil. Auf Grund der geringen Tröpfchengröße von 5 bis 100 nm und der damit einhergehenden geringen Lichtstreuung erscheinen sie oft transparent.

Für Miniemulsionen ist deutlich weniger Tensid ausreichend. Hierfür werden 0,1 bis 20%, bezogen auf die dispergierte Phase, verwendet und die Grenzflächenspannung liegt oberhalb der Grenzflächenspannung der kritischen Mizellkonzentration. Durch hohe Scherkräfte mittels Ultraschall oder Hochdruckhomogenisierung werden je nach System Tröpfchen im Bereich von 30 bis 500 nm mit monodisperser Größenverteilung erhalten. ^[12, 13]

2.1.2 Stabilisierung von Miniemulsionen

Um Miniemulsionen stabilisieren zu können müssen die zwei Prozesse, die für die Destabilisierung verantwortlich sind, unterdrückt werden. Hierbei handelt es sich um Koaleszenz und Ostwaldreifung (siehe Abb. 1). Koaleszenz beschreibt das Zusammenfließen zweier Tropfen durch Kollision auf Grund von Brownscher Bewegung und kann durch Verwendung von Tensiden verhindert werden. Diese lagern sich an der Grenzfläche der Tropfen an und verhindern eine Annäherung der Tropfen durch elektrostatische und/oder sterische Stabilisierung.

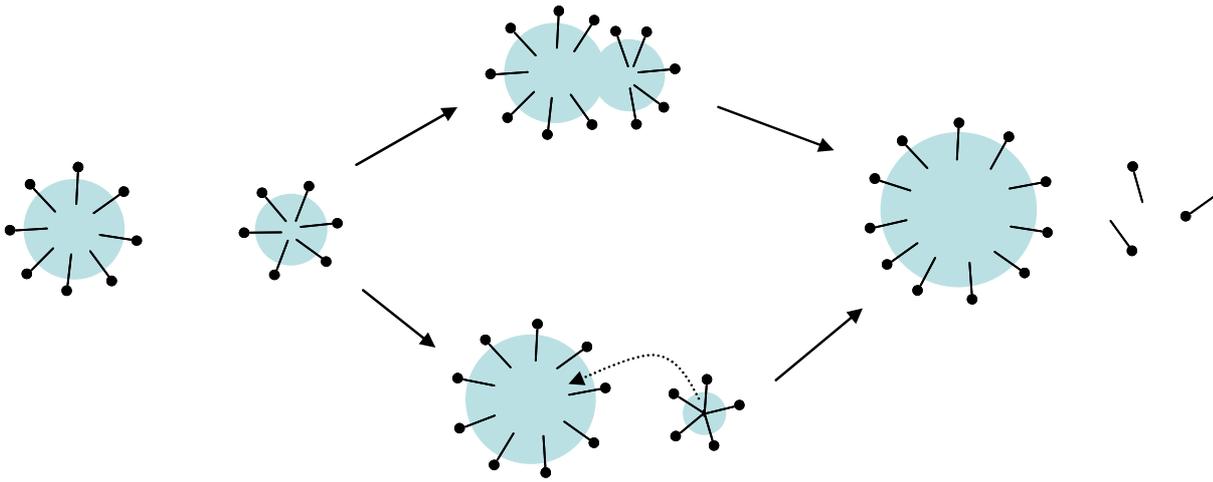


Abb. 1: Schematische Darstellung von Koaleszenz (oben) und Ostwaldreifung (unten).

Unter Ostwaldreifung versteht man das Wachsen großer Tropfen und Verkleinern von kleinen Tropfen auf Grund von Diffusion der dispergierten Phase durch das kontinuierliche Medium. Damit dieser Prozess ablaufen kann, muss die dispergierte Phase zu einem gewissen Teil in der kontinuierlichen Phase löslich sein. Ursache hierfür ist der höhere Laplacedruck in den kleineren Tröpfchen, wodurch sie energetisch ungünstiger als größere Tropfen sind. Mit einem in der kontinuierlichen Phase unlöslichen Reagenz kann die Ostwaldreifung unterdrückt werden, indem ein osmotischer Druck aufgebaut wird, der dem Laplacedruck entgegenwirkt (siehe Abb. 2). Für O/W-Emulsionen kann hierfür ein ultrahydrophob wie Hexadecan, für W/O-Emulsionen ein ultrahydrophiles Salz verwendet werden. ^[13, 14]

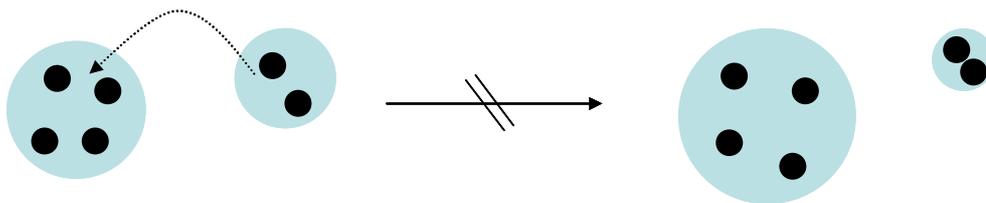


Abb. 2: Schematische Darstellung der Unterdrückung der Ostwaldreifung durch eine osmotische Reagenz (mit schwarzen Punkten dargestellt). Der gestrichelte Pfeil symbolisiert die Diffusion der dispergierten Phase durch die kontinuierliche Phase.

2.1.3 Einfluss des Tensides

Einfluss auf die Miniemulsionströpfchengröße hat nicht nur die Menge an verwendetem Tensid, sondern auch dessen chemische Struktur. Tröpfchen, die mittels eines ionischen Tensides stabilisiert werden, besitzen in der Regel kleinere Tröpfchendurchmesser als die mit nichtionischen Tensiden stabilisierten Pendanten. Die sterische Stabilisierung ist zur

Unterdrückung der Koaleszenz bei gleicher Tensidmenge (Gewicht) weniger effektiv als die ionische, was sich in größeren Tröpfchendurchmessern bemerkbar macht. ^[15]

2.1.4 Miniemulsionspolymerisation

Die Miniemulsionspolymerisation eignet sich zur Herstellung von Polymerpartikeln im Nanometerbereich. Das Monomer (Ölphase) wird zum Beispiel durch Ultraschall in der Wasserphase dispergiert. Nach einer gewissen Zeit stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, bei dem sich auch mit längerer Ultraschalldauer die Tröpfchengröße nicht mehr ändert. Das Tensid verhindert das Zusammenfließen der Tropfen durch Koaleszenz und mittels eines osmotischen Reagenz wird die Ostwaldreifung unterdrückt. Die Polymerisation (z.B. von Styrol) findet in den Tröpfchen statt, wobei die Tröpfchen als eine Art Nanoreaktor betrachtet werden können (siehe Abb. 3). Bei der Polymerisation in einer Standard Miniemulsion entstehen optimalerweise Latexpartikel, die genauso groß sind wie die ursprünglichen Tropfen.

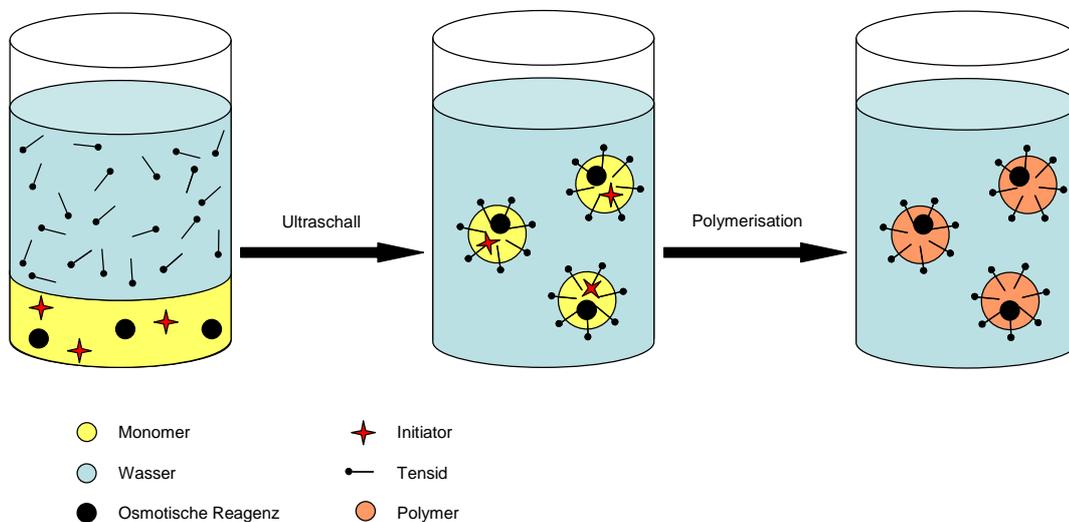


Abb. 3: Schematische Darstellung einer Polymerisation in Miniemulsion.

Der Verlauf einer Miniemulsionspolymerisation kann in drei Intervalle unterteilt werden (siehe Abb. 4). Im Intervall I beginnt der Zerfall des wasserlöslichen Initiators, z. B. Kaliumperoxodisulfat. Die dabei entstehenden Radikale beginnen die Polymerisation mit den wenigen Monomermolekülen, die sich gelöst in der Wasserphase befinden. Mit wachsender Kettenlänge werden die Oligoradikale zunehmend wasserunlöslich, diffundieren in die

Monomertröpfchen und setzten die Polymerisation dort fort. Die Anzahl an Radikalen in der Miniemulsion nimmt zu, womit sich auch die Polymerisationsgeschwindigkeit erhöht.

Terminierung durch Radikalrekombination und die Bildung von neuen Radikalen befinden sich im Intervall III im Gleichgewicht. Wegen der kleinen Tröpfchengröße kann sich nicht mehr als 1 Radikal gleichzeitig in einem Tröpfchen befinden. Dringt ein zweites Radikal in ein Monomertröpfchen ein kommt es zum Abbruch. Somit beträgt die durchschnittliche Zahl der Radikale pro Partikel 0,5. Da bei der Miniemulsionspolymerisation keine großen Monomertröpfchen vorhanden sind (wie bei der Emulsionspolymerisation), die durch Diffusion Monomer an die aktiven Reaktionszentren nachliefern, verringert sich zu Beginn der Phase III die Monomerkonzentration in den Tropfen und die Polymerisationsgeschwindigkeit verringert sich exponentiell. Ein Intervall II mit konstanter Monomerkonzentration und somit gleichbleibender Reaktionsgeschwindigkeit, wie es bei der Emulsionspolymerisation auftritt (siehe Abb. 4b), wird hier nicht beobachtet.

Im Intervall IV ist ein sogenannter Gelpeak zu erkennen. Mit steigendem Polymerisationsumsatz erhöht sich die Viskosität in den Tröpfchen, die Beweglichkeit der wachsenden Radikalkette verringert sich, wodurch die Geschwindigkeit der Radikalrekombination herabgesetzt wird. Die durchschnittliche Zahl an aktiven Reaktionszentren erhöht sich auf Werte über 0,5 und mit ihr die Polymerisationsgeschwindigkeit. Die Miniemulsionspolymerisation ist nicht nur auf wasserlösliche Initiatoren beschränkt, sondern kann auch mit öllöslichen Initiatoren durchgeführt werden. ^[16, 17]

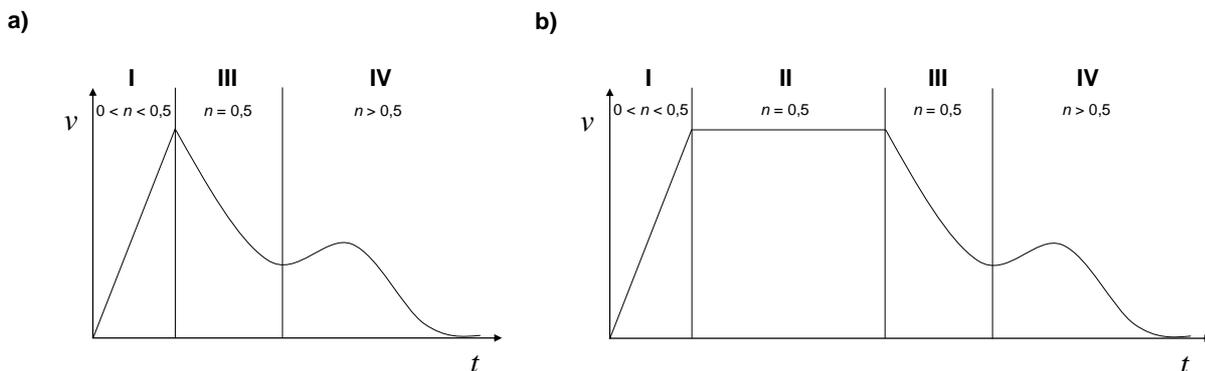


Abb. 4: Schematische Darstellung der kalorimetrischen Kurven einer Polymerisation in Miniemulsion (a) und Emulsion (b).

2.2 Bioabbaubare Polymere

2.2.1 Biokompatibilität

Materialien müssen biokompatibel sein, wenn sie in einen lebenden Organismus eingebracht werden und dort für längere Zeit verbleiben. Polymere sind biokompatibel, wenn sie weder toxisch noch cancerogen oder mutagen wirken. Sie dürfen auch keine Allergien auslösen und müssen frei von Verunreinigungen wie Additiven, Lösungsmitteln und Syntheserückständen (Katalysator, Monomer, etc.) sein. Hierbei muss nicht nur das Polymer sondern auch dessen Abbauprodukte diesen Ansprüchen genügen. Wird ein Material in einen lebenden Organismus eingebracht, kommt es an der Grenzfläche zwischen Polymer und Körpergewebe zu Wechselwirkungen. Diese werden nicht nur von der Art des Materials beeinflusst, sondern auch von der Oberflächentopographie. Scharfe Ecken oder Kanten haben hierbei einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit und erhöhen die Irritation des umliegenden Gewebes.^[18]

2.2.2 Polymere

Polymere, die in einen lebenden Organismus eingebracht werden, können entsprechend ihrem Verhalten in biostabile und bioabbaubare Polymere unterteilt werden. Biostabile Polymere werden im Körper nicht abgebaut und kommen zum Einsatz, wenn sie über Dekaden im Körper verbleiben sollen. Polyethylen oder Polymethylmethacrylat werden beispielsweise als Prothesenwerkstoff verwendet.

Bioabbaubare Polymere werden im Körper abgebaut und werden für Aufgaben benutzt, bei denen das Polymer nur für eine begrenzte Zeit im Körper verbleiben soll. Sie werden zum Beispiel als Nahtmaterial oder auch als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe verwendet.

Für die Applikation von medizinischen Wirkstoffen werden vorzugsweise bioabbaubare Materialien verwendet, da die anschließende Entfernung des Polymers entfällt. Obwohl es eine Vielzahl an bioabbaubaren Polymeren gibt, wird nur eine begrenzte Anzahl für den medizinischen Wirkstofftransport verwendet. Abgesehen von Bioabbaubarkeit und Biokompatibilität werden auch Ansprüche an das Material in Bezug auf Verarbeitbarkeit, der Möglichkeit zur Sterilisierung oder die Lagerfähigkeit gestellt.

Bioabbaubare Polymer können aus natürlichen Quellen stammen oder synthetisch hergestellt werden. Zur ersten Gruppe gehören Polysaccharide (z.B. Dextran, Cellulose, Chitin, Chitosan) oder Proteine (z.B. Collagen, Fibrin, Gelatine, Albumin). Zur zweiten Gruppen zählen aliphatische Polyester (z.B. Polyglycolid, Polylactid, Poly- ϵ -caprolacton, Polyanhydride, aliphatische Polycarbonate, Polyorthoester). Zur besseren Anpassung der mechanischen oder physiochemischen Eigenschaften an eine bestimmte Anwendung werden auch Copolymere (z.B. Poly(D,L-lactid-*co*-glycolid) oder Polymerblends verwendet.

Die am weitesten verbreitete Materialgruppe für den medizinischen Wirkstofftransport sind aliphatische Polyester wie Polyglycolid, Polylactid, Poly- ϵ -caprolacton und Poly-3-hydroxybutyrat (siehe Abb. 5) ^[18]

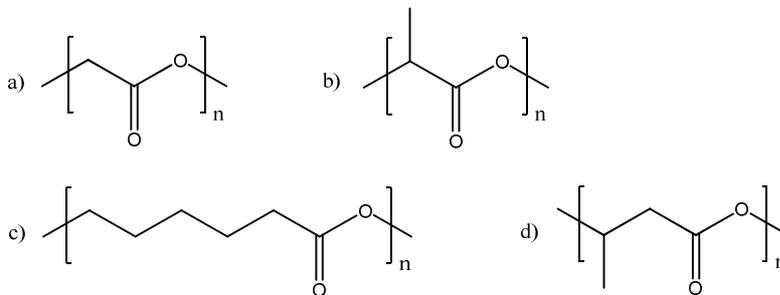


Abb. 5: Strukturformeln aliphatischer bioabbaubarer Polyester: a) Polyglycolid, b) Polylactid, c) Poly- ϵ -caprolacton, d) Polyhydroxybutyrat.

Polyester werden durch Polykondensation, z.B. der Carboxyl- und Alkoholgruppen oder durch ringöffnende Polymerisation (ROP) der cyclischen Lactone synthetisiert. Die ringöffnende Polymerisation wird heutzutage bevorzugt, da sie die Synthese von Polymeren mit einem hohen Molekulargewicht ermöglicht und bei milderer Reaktionsbedingungen und kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt werden kann. ^[19, 20]

Die Synthese von Polyglycolid (PGA) erfolgt durch ringöffnende Polymerisation des cyclischen Diesters der Glykolsäure (Glycolid). PGA ist ein harter, kristalliner Feststoff mit einer Glasübergangstemperatur von 36 °C und einer Schmelztemperatur von 225 °C. Dieses Polymer kann zu Fasern verarbeitet werden und 1970 wurde aus diesem Material das erste bioabbaubare Nahtmaterial unter dem Handelsnamen DexonTM eingeführt.

Die Verwendung von Polylactid (PLA) in der Medizin reicht bis in das Jahr 1960 zurück und es wird seither beispielsweise als Nahtmaterial, Wirkstofftransportsystem, Prothesen, Knochenschrauben und als Platten zur temporären Fixierung von Knochenbrüchen verwendet. Gute mechanische Eigenschaften und der Abbau in nichttoxische Produkte tragen zur

Popularität von PLA bei. Der Abbau von PLA erfolgt durch hydrolytische Spaltung der Esterbindung, wodurch schließlich Milchsäure entsteht, die über den Tricarbonsäurezyklus zu CO_2 abgebaut und über das Atmungssystem ausgeschieden wird. Die zusätzliche Methylgruppe von PLA verringert die Hydrophilie des Polymers wodurch der Abbau langsamer als bei PGA verläuft. ^[18, 21] Der Abbau von PLA kann auch durch Bakterien oder mit Hilfe von Enzymen wie beispielsweise Proteinase K erfolgen. ^[22, 23]

PLA wird durch ringöffnende Polymerisation des cyclischen Diesters der Milchsäure (Lactid) hergestellt. Lactid besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, wodurch Polylactid in der enantiomeren D- oder L-Form oder der diastereomeren D,L-Form vorliegen kann. Natürlich vorkommendes Poly(L-Lactid) besitzt eine semikristalline Struktur auf Grund seiner hohen Stereoregularität, ist relativ hart, besitzt eine Glasatemperatur zwischen 60 und 67 °C und einen Schmelzbereich zwischen 170 und 180 °C. Die Polymerisation einer racemischen Mischung aus L,L-Lactid und D,D-Lactid oder des diastereomeren D,L-Lactides führt zu amorphen Polymeren mit einer niedrigeren Glasatemperatur zwischen 50 und 60 °C. Auf Grund des hohen Monomerpreises war die Verwendbarkeit von PLA bis Mitte der 90er Jahre stark eingeschränkt. Die Synthese des Monomers erfolgt heutzutage deutlich wirtschaftlicher durch bakterielle Fermentation von D-Glucose, welches aus Getreide gewonnen werden kann. Durch den sinkenden Preis von PLA erhöht sich auch das Interesse an diesem Polymer, wobei es nicht mehr nur im biomedizinischen Bereich, sondern auch als Verpackungsmaterial oder für Wegwerfartikel verwendet wird. Copolymerisation oder Mischungen mit anderen Polymeren erlauben eine weitere Anpassung der Eigenschaften an die entsprechende Anwendung. Insbesondere werden Copolymere aus Poly(L-lactid) mit Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton) oder Polyethylenglycol für Partikel zum Transport von medizinischen Wirkstoffen verwendet. Mit Polyethylenglycolsegmenten erhöht sich die Hydrophilie des Copolymers, wodurch sich die Abbaugeschwindigkeit erhöht. Partikel aus Polylactid werden als Wirkstofftransportsystem für empfängnisverhütende Steroide, narkotische Antagonisten, Antimalariawirkstoffe, Entzündungshemmer oder Antikrebswirkstoffe verwendet. Neben aliphatischen Polyestern gibt es auch weitere bioabbaubare Polymere, die sich als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe eignen. Polyanhydride, aliphatische Polycarbonate oder Polyorthoester stehen für diese Art der Anwendung ebenfalls zur Verfügung. Beispiele dieser Substanzklassen sind in Abb. 6 dargestellt. ^[18]

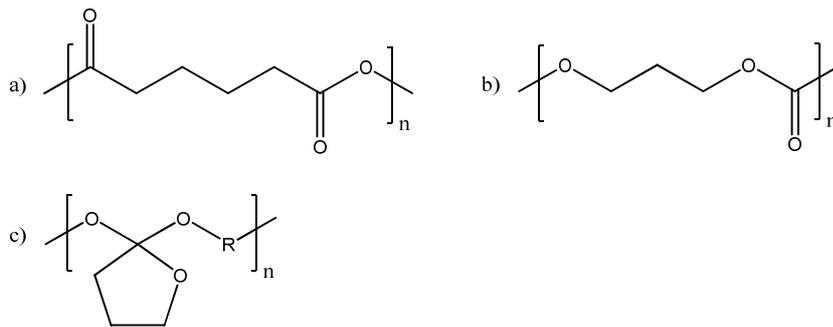


Abb. 6: Strukturformeln bioabbaubarer Polymere: a) Polyadipinsäureanhydrid, b) Polytrimethylen-carbonat, c) Alzamer (Polyorthoester).

2.2.3 Polymerabbau und Erosion

Polymerabbau bezeichnet die chemische Reaktion, bei der die Hauptkette des Polymers gespalten wird und dadurch kürzere Oligomere, Monomere und/oder andere niedermolekulare Abbauprodukte entstehen. ^[24] Kommt es auf Grund von Wechselwirkung des Polymers mit der Umgebung zum Abbau, handelt es sich um ein bioabbaubares Polymer. Biokatalytische Prozesse durch Bakterien, Pilze oder Enzyme oder chemische und radikalische Prozesse (Hydrolyse, Oxidation, UV-Strahlung) sind für den Abbau des Polymers verantwortlich. ^[18, 25] Die Abbaugeschwindigkeit eines Polymers wird durch die Art der chemischen Bindung, den pH-Wert, der Zusammensetzung des Copolymers und der Wasseraufnahme bestimmt. Ebenso hat die Umgebung (z.B. Temperatur), die Größe, Geometrie und Porosität des Partikels Einfluss auf die Geschwindigkeit des Polymerabbaus. Der Abbau eines Polymers kann durch die Bestimmung des Molekulargewichtes verfolgt werden. Hydrolytischer Abbau von Polymeren findet durch die Reaktion mit Wasser statt, wodurch labile Bindungen gespalten werden (z.B. Esterbindungen). ^[18, 26] Hierbei hat die Hydrophilie einen großen Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit des Polymers. Hydrophile Polymere absorbieren mehr Wasser und degradieren deshalb schneller als hydrophobe Materialien. Der Polymerabbau führt letztendlich zu Erosion, das heißt dem Verlust von Material aus dem abzubauenen Körper. Dringt Wasser in die Polymermatrix ein, diffundiert es in Richtung Partikelzentrum, wobei es zu Spaltungen der Hauptkette kommt. Mit Erreichen eines ausreichend kleinen Molekulargewichtes diffundieren die Abbauprodukte in die kontinuierliche Phase und werden aus der Polymermatrix entfernt. Entsprechend ihrem Abbaumechanismus können Polymere in zwei verschiedene Klassen eingeteilt werden. "Bulk Erosion" oder auch als homogene Erosion bezeichnet findet statt, wenn die Geschwindigkeit mit der das Wasser in die Polymermatrix eindringt schneller ist als der Abbau des Polymers. Der Polymerabbau findet

somit homogen im gesamten Partikelvolumen statt. Die Größe des Partikels bleibt dabei die ganze Zeit unverändert, nur die Mikrostruktur ändert sich, bis schließlich mit Erreichen eines kritischen Abbaugrades der Partikel kollabiert (siehe Abb. 7a). Ist die Geschwindigkeit mit der Wasser in die Polymermatrix eindringt geringer als die Abbaugeschwindigkeit, findet Oberflächenerosion statt. Der Abbau beginnt somit an der Oberfläche, wodurch sich die Größe des Partikels zunehmend verringert, der innere Bereich aber noch unverändert vorliegt (siehe Abb. 7b). Die Oberflächenerosion wird für die Freisetzung von Wirkstoffen aus Partikeln bevorzugt, da sie eine kontrolliertere Freisetzung im Vergleich zur homogenen Erosion ermöglicht. Die meisten Polymere sind aber nicht hydrophob genug um ein schnelles Eindringen von Wasser zu verhindern, weswegen homogene Erosion stattfindet. ^[18]

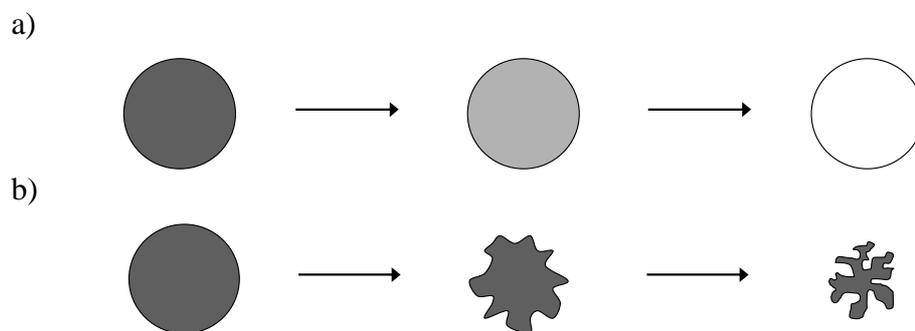


Abb. 7: Schematische Darstellung der Erosion eines Partikels: a) "Bulk Erosion", b) Oberflächenerosion.

2.3 Magnetismus

Ein homogenes Magnetfeld wird durch die magnetische Flussdichte oder magnetische Induktion B beschrieben, dies entspricht der Anzahl an Feldlinien pro Einheitsflächenelement oder durch die Magnetfeldstärke H . Zwischen diesen beiden Größen gilt im Vakuum folgende Beziehung:

$$B = \mu_0 H \quad (2.1)$$

Die magnetische Flussdichte B wird in der Einheit Tesla ($1 \text{ T} = 1 \text{ V}\cdot\text{s}/\text{m}^2$) und die Magnetfeldstärke H in Ampere pro Meter ($1 \text{ A}/\text{m}$) angegeben. Der Proportionalitätsfaktor $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ V}\cdot\text{s}/(\text{A}\cdot\text{m})$ wird hierbei als magnetische Feldkonstante oder Permeabilität des Vakuums bezeichnet.

Wird ein Körper in ein homogenes Magnetfeld gebracht, kann zwischen zwei verschiedenen Fällen unterschieden werden. Entweder verdichtet er die Feldlinien in seinem Inneren oder er

drängt die Feldlinien auseinander. Im ersten Fall handelt es sich um einen paramagnetischen Körper und im zweiten Fall um einen diamagnetischen. Die Feldliniendichte im Inneren des Körpers (B_{innen}) entspricht jetzt nicht mehr der ursprünglichen ($B_{außen}$), sondern hat sich um den Betrag B' verändert:

$$B_{innen} = B_{außen} + B' \quad (2.2)$$

B' kann dabei positiv sein (Feldliniendichte nimmt zu) oder negativ (Feldliniendichte ist geringer). Die Änderung der Flussdichte kann auch durch die zwei folgenden Gleichungen beschrieben werden:

$$B_{innen} = \mu_r B_{außen} \quad \text{oder} \quad B' = \chi_V B_{außen} \quad (2.3)$$

Dabei werden die Proportionalitätskonstanten μ_r als relative magnetische Permeabilität (= Durchlässigkeit) und χ_V als magnetische Suszeptibilität (= Aufnahmefähigkeit) des Stoffes bezeichnet. Zwischen den beiden dimensionslosen Konstanten gilt folgender Zusammenhang:

$$\chi_V = \mu_r - 1 \quad (2.4)$$

Je nach Wert der Proportionalitätskonstanten können Stoffe folgendermaßen klassifiziert werden:

diamagnetische Stoffe	$\chi_V < 0$ bzw. $\mu_r < 1$
Vakuum	$\chi_V = 0$ bzw. $\mu_r = 1$
paramagnetische Stoffe	$\chi_V > 0$ bzw. $\mu_r > 1$

Im materieverfüllten Raum gilt folgende Beziehung zwischen B und H :

$$B = \mu_0 \mu_r H \quad (2.5)$$

An Stelle der geänderten Flussdichte B' wird in der Regel mit der Magnetisierung M (in A/m) gearbeitet:

$$B' = \mu_0 M \quad (2.6)$$

Hieraus folgt schließlich:

$$M = \chi_v H_{\text{au\ss}en} \quad (2.7)$$

$H_{\text{au\ss}en}$ entspricht der \u00e4u\ss}eren Magnetfeldst\u00e4rke.

Flie\ss}t Strom durch eine Drahtspule, entsteht ein Magnetfeld. Auch Elektronen, die um den Atomkern kreisen, erzeugen ein Magnetfeld und besitzen ein magnetisches Moment, sofern sie einen Bahndrehimpuls haben, was auf Elektronen in p-, d- und f-Orbitalen aber nicht in s-Orbitalen zutrifft. Auf Grund des Eigendrehimpulses (Spin) besitzen alle Elektronen ein magnetisches Spinnmoment. Bei Atomen, Ionen und Molek\u00fclen koppeln die Bahn- und Spindrehimpulse der einzelnen Elektronen zu einem Gesamtdrehimpuls, welcher wiederum das magnetische Gesamtmoment bestimmt. Magnetische Momente werden in Bohrschen Magnetonen μ_B ($9,27 \cdot 10^{-24} \text{ Am}^2 \equiv \text{J/T}$), dem elektronischen Elementarquantum des Magnetismus, angegeben.

Materialien k\u00f6nnen entsprechend ihren magnetischen Eigenschaften in Klassen wie Diamagnetismus, Paramagnetismus, Ferromagnetismus, Ferrimagnetismus Antiferromagnetismus und Superparamagnetismus unterteilt werden. ^[27, 28]

Diamagnetismus

Materialien sind diamagnetisch, wenn deren Atome, Ionen oder Molek\u00fclen abgeschlossene Elektronenschalen besitzen. Die magnetischen Momente der einzelnen Elektronen kompensieren sich, so dass sie kein magnetisches Gesamtmoment besitzen. Gibt man einen diamagnetischen Stoff in ein Magnetfeld, so werden in den Elektronenbahnen Zusatzstr\u00f6me induziert. Diese erzeugen ein induziertes magnetisches Gesamtmoment, welches entsprechend der Lenzschen Regel der Induktionsursache, also dem \u00e4u\ss}eren Magnetfeld, entgegen gerichtet ist. Die Zahl der Feldlinien im K\u00f6rper ist somit geringer als im Vakuum. Der Diamagnetismus ist unabh\u00e4ngig von der Magnetfeldst\u00e4rke und der Temperatur. Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind Edelgase oder Ionen mit einer Edelgaselektronenkonfiguration (z.B. K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , S^{2-}). ^[27, 28]

Paramagnetismus

Ionen oder Moleküle mit einer ungeraden Elektronenzahl sind paramagnetisch, da sich die magnetischen Einzelmomente der Elektronen nicht kompensieren. Sie besitzen somit ein permanentes magnetisches Gesamtmoment. Ohne ein äußeres Magnetfeld sind diese "Molekularmagnete" statistisch verteilt. Wird ein Magnetfeld angelegt, so richten sich die "Molekularmagnete" entlang der Magnetfeldlinien aus. Es entsteht ein Magnetfeld, das dem äußeren Magnetfeld gleichgerichtet ist. Die Zahl der Feldlinien im Körper ist größer als im Vakuum. Die Temperaturabhängigkeit der paramagnetischen Suszeptibilität χ kann mit Hilfe des Curie-Weiss-Gesetzes ausgedrückt werden:

$$\chi = \frac{C}{T - \Theta} \quad (2.8)$$

C ist die materialspezifische Curie-Konstante, T die Temperatur und Θ die Weiss-Konstante oder paramagnetische Curie-Temperatur. Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind viele Ionen der Übergangselemente. ^[27, 28]

Ferromagnetismus, Ferrimagnetismus und Antiferromagnetismus

Ferromagnetismus, Antiferromagnetismus und Ferrimagnetismus kommen dadurch zustande, da Wechselwirkungen zwischen den Elektronenspins der einzelnen Stoffteilchen auftreten. Diese können direkt benachbart sein oder über diamagnetische Teilchen miteinander wechselwirken. Bezeichnet wird dies als kooperative oder kollektive Phänomene. In einem ferromagnetischen Material richten sich die magnetischen Momente innerhalb einer kleinen Domäne, auch als Weiss'scher Bereich bezeichnet, spontan parallel zueinander aus. Ohne ein äußeres Magnetfeld sind die Richtungen der magnetischen Momente der einzelnen Domänen statistisch verteilt und kompensieren sich. Das Gesamtmoment des Materials ist null. Wird von außen ein Magnetfeld angelegt, so findet eine Ausrichtung der magnetischen Momente der einzelnen Weiss'schen Bereiche parallel zum Magnetfeld statt. Die Magnetisierung der Probe steigt, bis ab einer bestimmten Magnetfeldstärke H_s alle magnetischen Momente ausgerichtet sind, die Sättigungsmagnetisierung M_s ist somit erreicht (siehe Abb. 8a). Wird die von außen angelegte Magnetfeldstärke auf 0 reduziert, so sinkt die Magnetisierung im Werkstoff nicht auf 0, sondern es verbleibt eine gewisse Magnetisierung im Material, die als Remanenzmagnetisierung M_R bezeichnet wird. Bei dem vorliegenden ferromagnetischen Material handelt es sich jetzt um einen Permanentmagneten. Ab einer gewissen von außen

angelegten Feldstärke, in entgegengesetzter Richtung zur Magnetisierung im Werkstoff, geht die Magnetisierung auf 0 zurück. Diese Feldstärke wird als Koerzitivfeldstärke H_c bezeichnet. Das Material erscheint nach außen jetzt wieder unmagnetisiert.

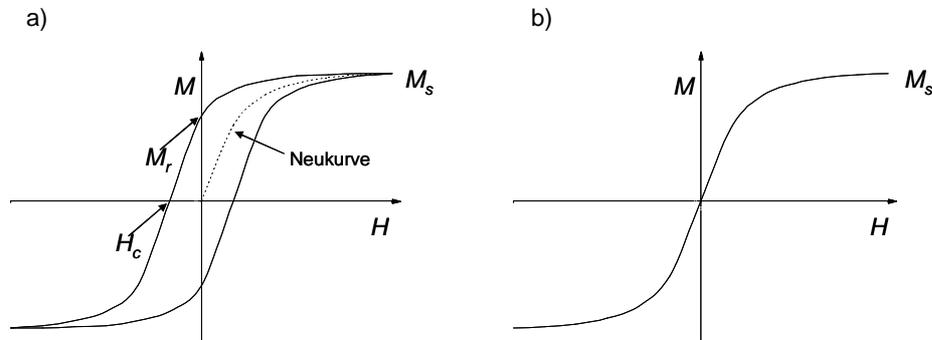


Abb. 8: Schematische Darstellung der Hystereseschleife eines ferromagnetischen Materials (a) und des Kurvenverlaufes von superparamagnetischen Partikeln (b).

Oberhalb der Curie-Temperatur findet keine Spinkopplung zwischen den paramagnetischen Zentren mehr statt, das Material verhält sich dann wieder paramagnetisch. Typische ferromagnetische Materialien sind Eisen, Nickel oder Kobalt.

Ferrimagnetische Materialien besitzen zwei verschiedene paramagnetische Zentren. Bei Magnetit sind das Fe^{2+} und Fe^{3+} . Unterhalb der Curie-Temperatur (585 °C bei Magnetit) richten sich die magnetischen Momente eines gleichartigen Zentrums parallel zueinander aus, die anderen hingegen dazu antiparallel. Sind die Vektoren der beiden antiparallel orientierte magnetische Momente unterschiedlich groß, kompensieren sie sich nicht und ein Weiss'scher Bereich kann ein beachtliches magnetisches Moment besitzen. Wie bei den ferromagnetischen Materialien sind die magnetischen Vektoren unterschiedlicher Weiss'scher Bereiche statistisch verteilt und kompensieren sich, so dass der Werkstoff nach außen hin unmagnetisiert erscheint. Zur Magnetisierung des Materials ist ein von außen angelegtes Magnetfeld nötig. Ferrimagnetische Materialien sind zum Beispiel Ferrite des Typs $\text{M}^{\text{II}}\text{O} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ (mit M^{II} z.B. Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mg, Cd). Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Magnetit ($\text{Fe}_3\text{O}_4 = \text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$). Magnetit ist ein inverses Spinell mit der Struktur $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}]\text{O}_4$. Die O^{2-} -Ionen bilden eine kubisch dichteste Packung, Fe^{2+} befindet sich in den oktaedrischen und die Fe^{3+} -Ionen befinden sich je zur Hälfte in oktaedrischen und tetraedischen Lücken.

Antiferromagnetische Materialien besitzen wie die ferrimagnetischen zwei verschiedene paramagnetische Zentren. Unterhalb der Néel-Temperatur richten sich diese spontan

antiparallel aus. Am absoluten Nullpunkt ist die antiparallele Ausrichtung perfekt und die magnetischen Momente kompensieren sich zu Null, der Feststoff ist dann nur diamagnetisch. Mit steigender Temperatur wird die antiparallele Ausrichtung durch die Wärmebewegung zunehmend gestört und das Material verhält sich immer mehr wie ein Ferrimagnetikum. Typische antiferromagnetische Materialien sind zum Beispiel MnO oder α -Fe₂O₃.^[27, 28]

Superparamagnetismus

Der Magnetismus hängt stark vom Volumen und der Temperatur des Materials ab, da diese Eigenschaften durch kollektive Wechselwirkung von atomaren magnetischen Dipolen entstehen. Größere ferro- oder ferrimagnetische Materialien bestehen aus vielen magnetischen Domänen, die als Weiss'sche Bereiche bezeichnet werden. Beim Unterschreiten einer bestimmten Größe bestehen die Partikel nur noch aus einer einzelnen Domäne. Noch kleinere Teilchen werden mit Erreichen einer kritischen Größe superparamagnetisch. Die thermische Energie reicht dann aus, um die Richtung des magnetischen Moments einer Domäne zu ändern. Nach Ausschalten eines von außen angelegten Magnetfeldes sinkt die Magnetisierung der Probe auf Null, da sich die magnetischen Momente der einzelnen Partikel wieder zufällig orientieren. Superparamagnetische Materialien zeigen keine typische Hystereseschleife, denn es wird keine Remanenz beobachtet (siehe Abb. 8b). Der kritische Radius r_c , bei dem superparamagnetisches Verhalten beginnt, kann mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$r_c = \sqrt[3]{\frac{6k_B T}{K_u}} \quad (2.9)$$

Hierbei ist k_B die Boltzmann-Konstante ($1,38 \cdot 10^{-23}$ J/K), T die Temperatur und K_u die kristalline Magnetanisotropie. Je nach Material kann der kritische Radius schon bei 3 – 4 nm liegen oder sich auch jenseits von 20 nm befinden. Die "Blocking" Temperatur beschreibt einen Übergangspunkt, bei dem die thermische Energie so groß wie die Energie zur Reorientierung der magnetischen Momente der Partikel ist. Unterhalb dieser Temperatur verhalten sich die Teilchen wie ein ferro- bzw. ferrimagnetisches Material.^[27-29]

2.4 Herstellung von magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln

Magnetische Eisenoxid-Nanopartikel können über eine Vielzahl an chemischen Prozessen synthetisiert werden. Die am weitesten verbreitete und vermutlich auch einfachste Methode ist die Cofällung von Fe^{2+} und Fe^{3+} aus einer wässrigen Lösung durch Zugabe von Ammoniak, wodurch Eisenoxide (in der Regel Fe_3O_4 oder $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) erhalten werden. Nanopartikel mit etwa 10 nm Durchmesser, aber einer sehr breiten Größenverteilung, können mit diesem Verfahren synthetisiert werden. ^[30]

Magnetische Nanopartikel können auch in synthetischen oder biologischen Nanoreaktoren hergestellt werden, wofür sich zum Beispiel Mizellen eignen. ^[31, 32]

Durch Pyrolyse von Eisenoleat in Gegenwart von Ölsäure bei 300 °C können Eisenoxidpartikel unterschiedlicher Größe synthetisiert werden. ^[33] Auch die thermische Zersetzung von $\text{Fe}(\text{CO})_5$ eignet sich zur Herstellung von Magnetitpartikeln mit einer engen Größenverteilung. ^[34]

Der Sol-Gel-Prozess ist eine weitere Syntheseroute, um nanostrukturierte Eisenoxide herzustellen. Dieser Prozess basiert auf der Hydroxylierung und Kondensation von gelösten molekularen Vorstufen. Hierbei entsteht ein Sol an Partikeln im Nanometerbereich. Da diese Synthesen bei Raumtemperatur durchgeführt werden, ist eine anschließende Wärmebehandlung nötig, um den gewünschten kristallinen Zustand zu erreichen. ^[31, 35]

Salazar-Alvarez et al. entwickelten eine Fließinjektionssynthese, um Magnetitpartikel herzustellen. Die Methode beruht auf der kontinuierlichen oder segmentierten Mischung der Reaktanden in einem Kapillarreaktor unter laminarem Fluss. Magnetitpartikel im Bereich zwischen 2 und 7 nm können mit dieser Synthesemethode hergestellt werden. ^[36]

Eisenoxidpartikel lassen sich auch über elektrochemische Methoden synthetisieren. Um Magnetitpartikel mit einer Größe zwischen 3 und 8 nm herzustellen, wurde eine Eisenelektrode in eine DMF/Wasserlösung mit einem kationischen Tensid eingetaucht. Durch Änderung der Stromdichte kann dabei die Größe der entstehenden Eisenoxidteilchen variiert werden. ^[37]

Sprühpyrolyse ist eine weitere Methode, um magnetische Eisenoxidpartikel herzustellen. Kleine Tropfen einer Eisensalzlösung mit weiteren Reaktanden werden in eine Reihe von Heizöfen eingebracht, wodurch sich magnetische Partikel bilden. ^[38]

Mittels Laser Pyrolyse kann die Synthese von Eisenoxidnanopartikeln aus Eisenpentacarbonyl und Ethen in der Gasphase durchgeführt werden. ^[39]

Magnetitnanopartikel lassen sich auch mittels Sonolyse herstellen. Beim Kollabieren der durch Ultraschall erzeugten Kavitäten entstehen lokal sehr hohe Temperaturen, die

sogenannten “hot spots“. Aus einer wässrigen $\text{Fe}(\text{CO})_5$ Lösung, welche zusätzlich das Tensid SDS enthält, können mit dieser Methode amorphe Magnetitpartikel synthetisiert werden. [40]

2.5 Herstellung von magnetischen Polymer Kompositpartikeln

Magnetische Polymer Kompositpartikel können entweder durch Beschichtung von magnetischen Nanopartikeln mit einer Polymerschicht oder durch Verkapselung von Eisenoxidpartikeln in einer Polymermatrix erhalten werden.

Magnetitpartikel können mit einem Polymer beschichtet werden, indem zum Beispiel die Polymerisation direkt an der Oberfläche der Eisenoxidteilchen gestartet wird. Durch oberflächeninitiierte ringöffnende Polymerisation von ϵ -Caprolacton können Kern-Hülle-Partikel mit einem Magnetitkern und einer Poly- ϵ -caprolacton Hülle synthetisiert werden. [41]

Arias et al. synthetisierten Magnetit-poly(ethyl-2-cyanoacrylat) Nanopartikel mit einer durchschnittlichen Größe von 145 nm durch Beschichtung von Magnetit mit einer Polymerhülle mittels eines Emulsionspolymerisationsprozesses. [42] Um hohe Verkapselungseffizienzen zu erzielen, wurden in den vergangenen Dekaden viele unterschiedliche Syntheseansätze untersucht. Zum Beispiel wurden magnetische Poly(D,L-lactid-*co*-glycolid) (PLGA) oder Poly(ϵ -caprolacton) (PCL) Nanopartikel zwischen 100 und 280 nm durch eine Emulgierung/Diffusionstechnik erhalten. [43-46] Bei dieser Methode werden das Polymer und die Magnetitpartikel in einem organischen Lösungsmittel gelöst/redispergiert und mit einer wässrigen Tensidlösung emulgiert. Durch weitere Zugabe von Wasser verringert sich die Konzentration an organischem Lösungsmittel in der wässrigen Phase, es diffundiert aus den Tröpfchen in die Wasserphase, wodurch das Polymer in den Tröpfchen gefällt wird und magnetische Polymer Kompositpartikel entstehen.

Die Emulgierung/Lösungsmittelverdampfungstechnik ist eine ebenso weitverbreitete Methode, um magnetische Kompositpartikel aus einem vorgefertigten Polymer herzustellen. Im Allgemeinen wird eine organische Suspension, die Magnetit und ein Polymer enthält, mit einer wässrigen Tensidlösung emulgiert. Das organische Lösungsmittel wird anschließend verdampft, das Polymer dadurch in den Tröpfchen gefällt und somit die magnetischen Nanopartikel in der Polymermatrix eingeschlossen. PLGA-Partikel mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 280 nm und einem Magnetit/Maghemitgehalt bis zu 13,5 Gew.-% und PCL-Partikel mit 160 nm und einem Magnetitgehalt zwischen 25 und 30 Gew.-% sowie eines Antikrebswirkstoffes wurden erfolgreich mit dieser Methode hergestellt.

[47-49]

Die Doppemulsionstechnik ist ein effektives Verfahren, um magnetische Polymerpartikel herzustellen, die zusätzlich mit einem hydrophilen Wirkstoff beladen sind. Bei dieser Methode wird im ersten Schritt eine wässrige Magnetitdispersion in einem organischen Lösungsmittel emulgiert, welches ein vorgefertigtes Polymer enthält. Diese Wasser-in-Öl (W/O)-Emulsion wird in eine wässrige Tensidlösung gegeben und emulgiert, wodurch eine Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W)-Doppemulsion erhalten wird. Das organische Lösungsmittel wird anschließend verdampft, das Polymer dadurch gefällt, wodurch Kern-Hülle-Partikel mit einem wässrigen Kern und einer Polymerhülle gebildet werden. Kompositpartikel mit einer Größe von 180 nm wurden mittels dieser Technik aus dem vorgefertigten Polymer Poly(D,L-lactid) hergestellt.^[50] Partikelgrößen, die durch die Doppemulsionsmethode erhalten werden, reichen gewöhnlich von 100 nm bis 2 µm mit einer breiten Größenverteilung. Die Aggregation der Magnetitteilchen erschwert die Präparation von einzelnen, polymerumhüllten Magnetiteinheiten. Zudem ist die Polymerhülle gewöhnlich heterogen oder das Magnetit ist nicht vollständig vom Polymer ummantelt.^[50]

Eine weitere Strategie zur Synthese von magnetischen Kompositpartikeln ist die Schicht-für-Schicht-Technik, die auf der Wechselwirkung der gegensätzlichen Ladungen von Magnetit und dem Polyelektrolyten basiert. Kern-Hülle-Partikel mit einer Magnetit/Polyelektrolytmehrfachschicht-Hülle und einem Polystyrolkern von ungefähr 600 nm im Durchmesser konnten auf diese Weise hergestellt werden. Ein Magnetitgehalt von ungefähr 10 und 20 Gew.-% wurde erreicht, allerdings war die Magnetitverteilung in der Hülle uneinheitlich.^[51]

Durch die Miniemulsionstechnik können magnetische Polymer-Kompositpartikel sowohl mit hydrophoben (beschichtet mit Ölsäure) als auch mit hydrophilen Magnetitpartikeln (stabilisiert in einem wässrigen Tensidmedium) hergestellt werden. Die Partikel bestehen aber aus nicht abbaubarem PS oder PMMA.^[52-55] Einen hohen Magnetitgehalt bei gleichzeitig zufriedenstellender Verteilung an Eisenoxidpartikeln in den Polystyrolteilchen wurde bei Verwendung einer wässrigen Magnetitdispersion erreicht.^[53] Im Vergleich zur konventionellen Emulsion wird weniger Tensid benötigt, was insbesondere von Vorteil ist, wenn die Partikel später in einen lebenden Organismus eingebracht werden.^[13, 56]

2.6 Kompositpartikel mit unterschiedlicher Morphologie

Die Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften von kolloidalen Partikeln ist nicht nur über die Materialauswahl, sondern auch über die Morphologie der Teilchen möglich. Strukturierte Partikel können dabei je nach verwendeten Materialien und

Reaktionsbedingungen eine Vielzahl an Morphologien aufweisen (siehe Abb. 9). Die Morphologie der Partikel wird durch die Thermodynamik und Kinetik bestimmt. Thermodynamische Faktoren bestimmen die Gleichgewichtsmorphologie der entstehenden Partikel. Kinetische Faktoren sind die Ursache, wenn die thermodynamisch stabilste Form nicht ausgebildet wird. Beispielsweise können Viskosität, Temperatur oder die Initiatoren für die Ausbildung von kinetischen Morphologien verantwortlich sein. Die Polymerketten in den Partikeln diffundieren und versuchen die Gleichgewichtsmorphologie zu erreichen. Treibende Kraft bei diesem Prozess ist die Minimierung der Gibbschen freien Energie. Diese ändert sich durch die Änderung der Grenzflächen, wobei G die Gibbsche freie Energie, γ_{ij} die Grenzflächenspannung zwischen den Phasen i und j und A_{ij} die Größe der Grenzfläche ist:

$$G = \sum \gamma_{ij} A_{ij} \quad (2.10)$$

Ziel des Systems ist die Ausbildung der Morphologie mit der geringsten Grenzflächenenergie.

[57, 58]

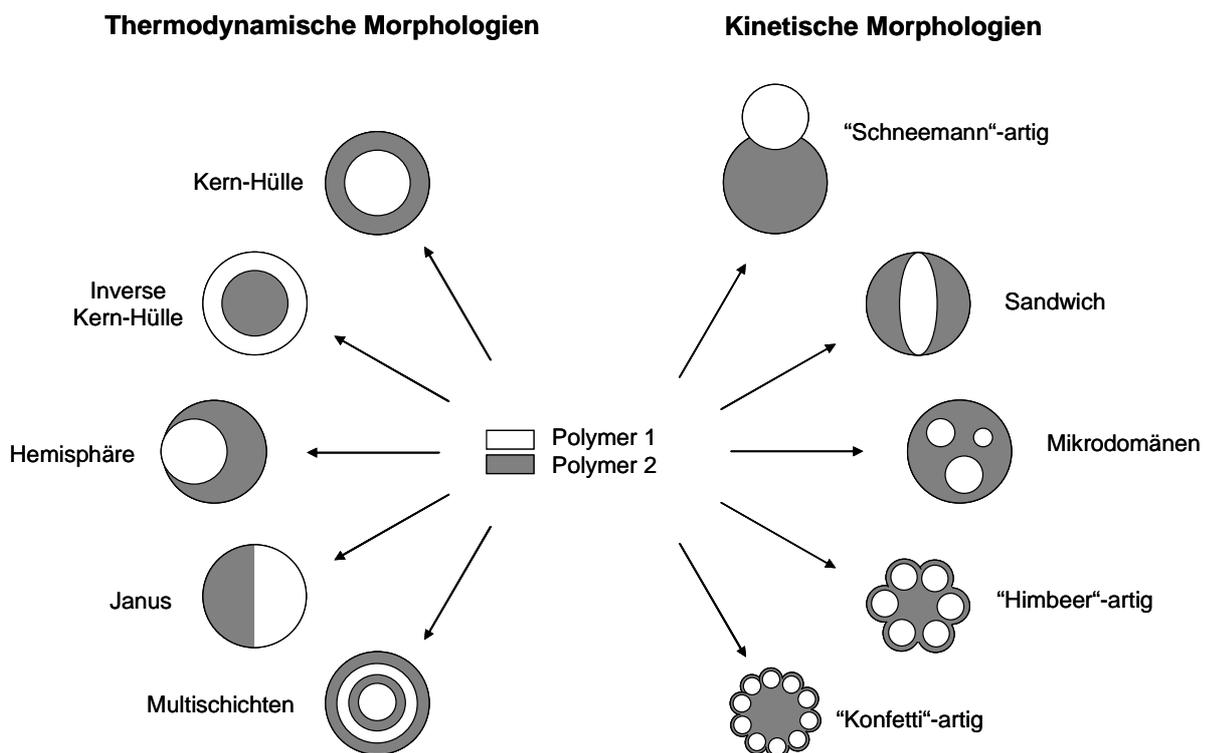


Abb. 9: Schematische Darstellung von thermodynamisch und kinetisch kontrollierten Morphologien von Kompositpartikeln.

Die Grenzflächenspannung wird nicht nur von den verwendeten Polymeren, sondern auch vom Tensid beeinflusst. Sundberg et al. waren in der Lage, allein durch Änderung des

Tensides, die Morphologie von Kern-Hülle zu hemisphärischen Partikeln zu ändern.^[59] In einer Emulsion können auch mehrere Morphologien nebeneinander vorliegen. Hierbei handelt es sich aber lediglich um unterschiedliche Stadien der Phasenseparation und nicht um thermodynamisch stabile Gleichgewichtsmorphologien. Die thermodynamisch stabilen Morphologien werden nicht immer erreicht. Bei Torza und Mason trat diese Problem nicht auf, da sie nur niedermolekulare Verbindungen benutzten, die schnell diffundieren.^[60] Wird beispielsweise eine der Komponenten durch ein hochmolekulares Polymer ersetzt, wird die verringerte Diffusion zunehmend zum Problem. Nimmt die Konzentration an Lösungsmittel in den Tropfen ab, steigt die Viskosität und verringert somit die Beweglichkeit der Polymerketten in dem Tropfen. Am Ende des Experiments wird somit eventuell nicht die thermodynamisch stabile Morphologie erreicht. Kinetische Faktoren sind dann für die entstehende Struktur verantwortlich, und es bilden sich metastabile (kinetisch stabile) Morphologien aus.^[59, 61, 62] Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf die Grenzflächenenergie und somit auf die entstehende Morphologie. Werden in einer wässrigen Emulsion zwei Polymere mit unterschiedlicher Hydrophilie verwendet, entstehen Kern-Hülle-Partikel, bei denen das hydrophobere Polymer den Kern und das hydrophilere die Hülle bildet.^[63] Auch die Kompatibilität der verwendeten Polymere ist von entscheidender Bedeutung für die gebildete Partikelstruktur. Mit steigender Inkompatibilität wird die Phasenseparation begünstigt.^[64] Auch die Kettenbeweglichkeit der Polymere beeinflusst die entstehende Morphologie, welche wiederum vom Molekulargewicht und vom Grad der Vernetzung bestimmt wird.^[65, 66] Die Partikelmorphologie wird ebenso vom Volumenverhältnis der Phasen beeinflusst.^[67] Zur Stabilisierung der Emulsionen werden Tenside verwendet, die sich an die Grenzfläche zwischen Öl- und Wasserphase anlagern und dadurch die Grenzflächenspannung verringern. Art und Menge des Tensides zeigen somit auch einen Effekt auf die entstehende Partikelmorphologie.^[59, 68] Jönsson et al. konnten allein durch die Variation des Initiators die Morphologie und die Oberflächenstruktur verändern.^[69] Art und Geschwindigkeit der Monomerzugabe sowie die Polymerisationstemperatur können ebenfalls zur Modifikation der Partikelmorphologie herangezogen werden.^[58, 70, 71]

2.7 Herstellung von Kompositpartikeln mit unterschiedlicher Morphologie

In den letzten Jahren wurden kolloidalen Kompositpartikeln, die aus zwei verschiedenen Polymeren bestehen, viel Aufmerksamkeit gewidmet. Kompositsubmikrometerpartikel sind

dabei von großem Interesse, da sich die katalytischen, elektrischen, optischen, magnetischen, mechanischen oder thermische Eigenschaften des Materials an die spätere Anwendung angepasst werden kann. ^[72-75] Diese Partikel werden beispielsweise als Antireflexions-, Hartstoff-, oder Schutzbeschichtung, als Schaumstoff, Membran, als Material zur Geräusch- und Vibrationsdämpfung, als Anstrich, stoßresistente Kunststoffe, optoelektronische Geräte, Displays, für die Magnetresonanztomographie, als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe und vieles mehr verwendet. ^[72, 76-78]

Kompositpartikel mit einer Kern-Hülle-Morphologie können mittels Dispersionspolymerisation synthetisiert werden. Eine homogene Lösung, bestehend aus einem Monomer, einem polymeren Stabilisator oder der Vorstufe eines Stabilisators, Initiator und einem Lösungsmittel wurden verwendet. Während der Initiator zerfällt und Radikale gebildet werden, entsteht der eigentliche Stabilisator durch Reaktion der Stabilisatorvorstufe mit dem Monomer und auch das Monomer polymerisiert gleichzeitig. Ab einer kritischen Polymerkonzentration findet Nukleierung statt, wodurch Mikrosphären entstehen, die mit dem verbleibenden Monomer gequollen sind. Die Polymerisation wird dann in den Tropfen fortgesetzt, und es entstehen Partikel im Bereich von 0,5 bis 20 µm. Polystyrolmikrosphären mit Polyepichlorohydrin oder Methacrylsäure/Ethylacrylate als 1:1 statistisches Copolymer (Eudragit) als sterische Stabilisatorvorstufe wurden schon synthetisiert. ^[79, 80] Die Oberfläche der Partikel kann zusätzlich je nach pH-Wert des umgebenden Mediums von hydrophil zu hydrophob gewechselt werden, was die selektive Adsorption von verschiedenen Enzymen ermöglicht. ^[81] Die Mikroemulsionspolymerisation ist eine weitere Möglichkeit, um Kompositpartikel zwischen 20 und 200 nm und einem hohen Molekulargewicht mit geringer Molekulargewichtsverteilung herzustellen. Ein Nachteil dieser Methode ist aber die große Menge an benötigtem Tensid. Die Copolymerisation von Styrol mit N-Vinylpyrrolidon mittels eines Redoxinitiators führt bei Liu et al. zu Kern-Hülle-Partikeln mit einem Polystyrolkern und einer Poly-N-vinylpyrrolidon-Hülle. ^[82] Kompositpartikel können auch durch Aufpfropfen auf vorgefertigte Partikel erhalten werden. Polydivinylbenzolmikrosphären wurden durch Fällungspolymerisation hergestellt. Auf Grund der Doppelbindungen auf der Oberfläche der Partikel kann auf den Kern mittels RAFT (reversible addition fragmentation chain transfer)-Polymerisation Styrol aufgepfropft werden. Kern-Hülle-Partikel im Mikrometerbereich ließen sich mit dieser Syntheseroute herstellen. ^[83]

Janus-Partikel können aus zwei anorganischen, einem anorganischen und einem organischen und aus zwei organischen Materialien gebildet werden. Nanopartikel bestehend aus anorganischen Materialien können durch Reduktion von Co- und Pd-Salzen synthetisiert

werden, wodurch Janus-Partikel aus Kobalt- und Palladiumsulfiden entstehen.^[84] Anorganische/Organische Janus-Partikel aus Allylhydridopolycarbosilane und Perfluoropolyether können unter Verwendung eines mikrofluidischen Systems synthetisiert werden. Zwei verschiedene UV-polymerisierbare Oligomerlösungen werden durch zwei Mikrokanäle gepumpt und eine SDS-Lösung durch zwei Seitenkanäle zugeführt. Nach der Tröpfchenbildung wird die Polymerisation mittels UV-Einstrahlung durchgeführt.^[85] Polystyrol und SiO₂ können im gleichen Miniemulsionströpfchen synthetisiert werden. Auf Grund der Hydrophobizität von Polystyrol und der Hydrophilie von SiO₂ tritt Phasenseparation der beiden Materialien ein, wodurch asymmetrische Partikel entstehen.^[86] Organische Kompositpartikel können beispielsweise durch gleichzeitig ablaufende ringöffnende Metathese Polymerisation (ROMP) von Norbornen und durch "atom-transfer radical polymerization" (ATRP) von Methylmethacrylat hergestellt werden. Die Synthese wurde unter Miniemulsionsbedingungen durchgeführt, wobei zwei inkompatible Homopolymere entstehen, die eine janusartige Struktur bilden.^[87] Kompositpartikel, die aus zwei verschiedenen Polymeren bestehen, können auch durch Phasenseparation von Polymerblendnanopartikeln erhalten werden. Die zwei vorgefertigten, nicht mischbaren Polymere Polystyrol und Polypropylencarbonat bilden unter Anwendung der Miniemulsions- und Lösungsmittelverdampfungstechnik Partikel mit einer janusartigen Morphologie.^[88] Janus-Partikel können auch durch einen elektrohydrodynamischen "Jetting"-Prozess hergestellt werden.^[89]

Hybrid-Polymerpartikel bestehen aus zwei verschiedenen Polymeren, die kovalent miteinander verbunden sind und können über Miniemulsion- oder Saat ("seeded")-Emulsionspolymerisation synthetisiert werden. Ziel ist, die Eigenschaften von beiden Polymeren zu kombinieren. Hybridpartikel aus Polyurethan/Polystyrol (oder Polybutylacrylat) können in Miniemulsion durch Polyaddition mit anschließender radikalischer Polymerisation hergestellt werden, wobei homogene Partikel ohne sichtbare Phasenseparation entstehen.^[90-92]

Partikel mit einer gegenseitig durchdringenden Polymernetzwerkstruktur (IPN: interpenetrating polymer network) können über eine mehrstufige mikrofluidische Polymerisation durchgeführt werden, wobei die bei der radikalischen Polymerisation freiwerdende Wärme zur Initiierung der Polykondensation genutzt wird.^[77]

Kompositpartikel mit verschiedenen Morphologien können über eine zweistufige "seeded" Emulsionspolymerisation hergestellt werden.^[57, 67] Im ersten Schritt werden durch emulgatorfreie Emulsionspolymerisation PMMA-Partikel hergestellt. Im zweiten

Polymerisationsschritt wird das Styrol entweder kontinuierlich zugegeben, was zur Bildung von Kern-Hülle-Partikeln führt oder auf einmal zugegeben, wodurch PS-Mikrodomänen im PMMA-Kern entstehen. ^[69]

Partikel mit unterschiedlichen Morphologien sind auch durch freie radikalische Polymerisation in Miniemulsion zugänglich. Ein fluoriniertes Monomer wird mit einem hydrophoben oder hydrophilen Monomer copolymerisiert. Homogene Partikel und Teilchen mit unterschiedlichen Morphologien wie Kern-Hülle, Mikrodomänen oder Hemisphären werden je nach den gewählten Reaktionsbedingungen wie Menge und Art des Initiators, Menge an Tensid und Comonomer erhalten. ^[93] Partikel mit verschiedenen Morphologien können auch durch Copolymerisation in direkter und inverser Miniemulsion synthetisiert werden, wenn eines der Monomere in der kontinuierlichen Phase gelöst ist und sich das andere in den Tröpfchen befindet. Die Polymerisation kann dabei in den Tropfen, an der Grenzfläche oder in der kontinuierlichen Phase initiiert werden, wodurch Partikel mit unterschiedlichen Strukturen gebildet werden. ^[94]

2.8 Herstellung von funktionalisierten, polyactidbasierten Partikeln

Nicht nur die Morphologie der Partikel ist für die spätere Anwendung entscheidend, sondern auch die Oberflächenfunktionalisierung. Art und Anzahl der funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der Partikel zeigen zum Beispiel einen wesentlichen Effekt bei der Zellaufnahme. Außerdem ermöglichen die funktionellen Gruppen eine kovalente Anbindung von Biomolekülen auf die Oberfläche. Proteine (Antikörper oder deren Fragmente), Nukleinsäuren (Aptamere) oder Rezeptorliganden (Peptide, Vitamine, Kohlenhydrate) können dabei an die Oberfläche von Partikeln gebunden werden. ^[95] Diese Partikel finden Verwendung im Wirkstofftransport, der gezielten Medikamentenfreisetzung, im Immuntest oder in der Immunodiagnostik. ^[96]

Funktionalisierte polyactidbasierte Partikel können auf verschiedene Arten erhalten werden. PLA-Nanopartikel können mit Mannose oberflächenfunktionalisiert werden, wofür ein amphiphiles mannosiliertes Diblockcopolymer verwendet wurde. Die Partikel werden dabei mittels Nanofällungs- und Verdampfungstechnik hergestellt. ^[97] RNA-funktionalisierte Partikel können durch Nanofällung dargestellt werden. Dafür wird im ersten Schritt ein carboxylfunktionalisiertes Copolymer (PLGA-*b*-PEG) synthetisiert und anschließend in verschiedenen wassermischbaren organischen Lösungsmitteln gelöst. Im zweiten Schritt wird diese Lösung in Wasser gegeben, was für das Polymer ein Nichtlösungsmittel darstellt.

Hierdurch entstehen auf Grund von Nanofällung Partikel. An diese Partikel wurde das A10-RNA-Aptamer kovalent gebunden, wodurch eine verbesserte Aufnahme in den Prostatatumor im Vergleich zu unspezifischen Partikeln beobachtet wurde. ^[98] Durch die Diafiltrationsmethode können PLA-Nanopartikel hergestellt werden, die mit einem kohlenhydrathaltigen Polymer beschichtet sind. Hierfür werden beide Polymere in DMSO gelöst und über eine Membran das organische Lösungsmittel gegen Wasser ausgetauscht, wodurch Nanopartikel entstehen. ^[99]

Nanopartikel aus Poly(D,L-lactid) und einem Poly(L-lysin)-*graft*-polysaccharid-Copolymer können über die Lösungsmittelverdampfungs- oder die Diafiltrationstechnik hergestellt werden. Durch Adsorption von DNA auf die Oberfläche können die Teilchen zusätzlich funktionalisiert werden. ^[100] Mittels ringöffnender Polymerisation können Copolymere synthetisiert werden, die aus PLGA und PEG bestehen. Nanopartikel können aus diesem Material durch die Lösungsmittelverdampfungstechnik erhalten werden. Die endständigen Carboxylgruppen der PEGs dienen dabei zur kovalenten Anbindung des Mausimmunoglobulins an die Partikeloberfläche. ^[101] Partikel mit Chelatgruppen auf der Oberfläche können zur radioaktiven Markierung verwendet werden. Das Polymer mit den Chelatgruppen (Chelomer) wurde durch ringöffnende Polymerisation hergestellt. Blend-Mikrosphären wurden über Doppalemulsion- und Lösungsmittelverdampfungstechnik aus dem Chelomer und PLLA präpariert. Diese Partikel wurden anschließend mit dem radioaktiven ^{99m}Tc markiert und für SPECT (single photon emission computed tomography) verwendet. ^[102]

2.9 Anwendung fluoreszierender und/oder magnetischer Nanopartikel in der Medizin

Fluoreszierende Nanopartikel in der Medizin

Nanopartikel, die in ein biologisches System eingebracht werden, werden gewöhnlich mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert, was deren anschließende Detektion ermöglicht. Fluoreszenzmarkierung wird bereits zur Zellmarkierung und in der Genetik verwendet. ^[103-107] Die Fluoreszenzmarkierung von Partikeln kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Fluoreszierende Moleküle können zum Beispiel auf die Oberfläche von Partikeln adsorbiert werden. Nachteilig wirkt sich hier aber das Gleichgewicht zwischen Ad- und Desorption aus, welches zusätzlich von der Umgebung wie dem pH-Wert oder der Ionenstärke beeinflusst wird. ^[108]

Eine weitere Möglichkeit zur Fluoreszenzmarkierung ist die Copolymerisation mit einem fluoreszierenden Monomer. Die Emulsionspolymerisation ist hierfür aber nicht geeignet, da das fluoreszierende Monomer schlecht wasserlöslich ist und somit nicht aus den Monomertropfen zum Polymerisationsort in den Mizellen diffundieren kann. Für diese Art der Fluoreszenzmarkierung ist die Miniemulsionspolymerisation sehr gut geeignet, da hier die Copolymerisation in Nanoreaktoren durchgeführt wird und der Diffusionsschritt somit entfällt. ^[109]

Der verwendete Farbstoff muss nicht notwendigerweise in die Polymerkette einpolymerisiert werden. Auch nichtreaktive Fluoreszenzfarbstoffe werden verwendet, die öllöslich sind und bei der Polymerisation in Miniemulsion in die Polymermatrix eingekapselt werden. ^[96, 110]

Magnetische Nanopartikel in der Medizin

Magnetische Nanopartikel werden bereits in einer Vielzahl an Applikationen in der Medizin verwendet. Sie sind klein genug, um von Zellen aufgenommen zu werden und sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen. ^[3]

Magnetische Nanopartikel werden in der Magnetresonanztomographie, in der Hyperthermie, als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe oder in der Zellseparation verwendet. ^[7]

Für medizinische Anwendungen werden in der Regel superparamagnetische Magnetitnanopartikel (Fe_3O_4) verwendet, da sie nach Ausschalten des Magnetfeldes keine Restmagnetisierung besitzen, was zur Aggregation führen würde. Die Partikel können sowohl intravenös, als auch direkt in das Gewebe injiziert werden. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die Partikel nicht aggregieren, was ihre eigene Verbreitung behindern oder sogar den Blutfluss blockieren würde. Eine stabile Dispersion, vor und während der Applikation, ist somit notwendig.

2.9.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist eine dreidimensionale, bildgebende, nichtinvasive medizinische in-vivo-Untersuchung und gehört heute zu den wichtigsten Diagnosemethoden. Hierfür werden die NMR-Signale der Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung ausgewertet. Der zu untersuchende Körper wird in ein starkes Magnetfeld (B_0) gebracht, wodurch sich ein Teil der Protonenspins in Richtung des außen angelegten Magnetfeldes ausrichtet und dadurch eine Längsmagnetisierung M_Z entsteht. Eine transversale

Radiofrequenz wird eingestrahlt wodurch, beispielsweise bei einem 90° Puls, die Magnetisierung aus der Z - in die XY -Ebene ausgelenkt wird. M_{XY} kreist nun in der XY -Ebene und induziert dadurch in der Empfangsspule eine Wechselspannung: das MR-Signal. Die Protonen versuchen anschließend in ihren Gleichgewichtszustand zurückzukehren, was als Relaxation bezeichnet wird. Die Relaxation kann wiederum in unabhängige Prozesse unterteilt werden. Die T_1 -Relaxation, auch als Spin-Gitter oder longitudinale Relaxation bezeichnet, beschreibt die Rückkehr der Magnetisierung aus der XY -Ebene in Richtung des äußeren angelegten Magnetfeldes B_0 . Hierbei wird Energie an das umliegende Gewebe abgegeben. Die T_2 -Relaxation, auch als Spin-Spin oder transversale Relaxation bezeichnet, beschreibt die Dephasierung der Spins. Direkt nach dem Puls präzedieren die Spins synchron, sie sind "in Phase". Durch diese Bewegung erzeugt jeder Spin ein magnetisches Wechselfeld. Diese lokalen Magnetfeldänderungen führen dazu, dass zwischen den einzelnen Protonen ein Energieaustausch auf Grund von Wechselwirkung statt findet. Energie wird dabei aber nicht an die Umgebung abgegeben. Die einzelnen Magnetfeldvektoren besitzen zunehmend unterschiedliche Winkel innerhalb der XY -Ebene und kompensieren sich. Die transversale Magnetisierung, also der Gesamtvektor, wird dadurch immer kleiner. Magnetische Nanopartikel verursachen, im Gegensatz zu den präzedierenden Spins, eine zeitlich konstante Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes und bewirken dadurch eine zusätzliche Dephasierung. Das System relaxiert nicht mit T_2 , sondern schneller mit der Zeitkonstanten T_2^* . Dieser zusätzliche Phasenerfall auf Grund von zeitlich konstanter Magnetfeldinhomogenität wird mit T_2^* charakterisiert. T_1 - und T_2 -Relaxation laufen gleichzeitig ab und sind voneinander unabhängig. Die Helligkeit eines Gewebes im MR-Bild hängt von verschiedenen Faktoren wie der Protonendichte, das entspricht der Anzahl an anregbaren Protonen pro Volumeneinheit und von den unterschiedlichen T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten ab. ^[8, 111]

2.9.2 Hyperthermie

Die Hyperthermie beschreibt ein Verfahren, bei der Krebszellen mit Hilfe von Wärme geschwächt oder zerstört werden. Hierbei wird aber zwischen Hyperthermie und Thermoablation unterschieden. Bei der Hyperthermie wird das behandelte Gewebe auf eine Temperatur zwischen $41 - 46^\circ\text{C}$ erhitzt. Da es bei diesen Temperaturen in der Regel nur zu einer reversiblen Schädigung der Zellen kommt, wird die Hyperthermie in Kombination mit einer Bestrahlung oder Chemotherapie eingesetzt, um deren Effizienz zu erhöhen.

Temperaturen bis 56 °C werden in der Thermoablation erreicht, was zur Nekrose, Koagulation oder Karbonisierung der Tumorzellen führt. ^[9] Um eine Schädigung von gesunden Zellen auf ein Minimum zu reduzieren, können die magnetischen Nanopartikel direkt in den Tumor injiziert werden oder in eine Arterie, die den Tumor versorgt. Nur das Gewebe, das sich direkt um die erhitzten Nanopartikel befindet, wird dabei erwärmt.

Werden superparamagnetische Partikel einem magnetischen Wechselfeld mit genügend großer Energie ausgesetzt, kommt es auf Grund von zwei verschiedenen Prozessen zur Erwärmung. Die magnetischen Momente der superparamagnetischen Partikel beginnen zu rotieren und geben beim Übergang in den Gleichgewichtszustand, was als Néel-Relaxation bezeichnet wird, die Energie in Form von Wärme an das umliegende Gewebe ab. Der zweite Prozess ist die Brownsche Rotation, wobei das magnetische Wechselfeld ein Drehmoment auf das magnetische Moment der superparamagnetischen Partikel ausübt. Der gesamte Partikel beginnt daraufhin in der Dispersion zu rotieren. Energie wird hier in Form von Reibungswärme frei. ^[8, 112]

2.9.3 Wirkstofftransport und Zelltrennung mit magnetischen Partikeln

Der Hauptnachteil der meisten Chemotherapeutika ist ihre Nichtspezifität. Einmal appliziert beginnen sie sich im gesamten Körper zu verteilen, wodurch nicht nur der Tumor, sondern auch die gesunden Zellen des Patienten geschädigt werden. Bereits Ende der 70er Jahre wurde erkannt, dass sich magnetische Partikel eignen, um Wirkstoffe gezielt an eine bestimmte Stelle des Körpers zu leiten. ^[113, 114] Mit dieser Methode wird weniger Wirkstoff benötigt, wodurch auch die Nebenwirkungen reduziert werden. Der medizinische Wirkstoff kann hierbei mit Hilfe einer chemischen Bindung an die Oberfläche der magnetischen Partikel gebunden sein oder sich im Inneren der Partikel befinden. Nach Injektion der Dispersion in die Blutbahn werden die Partikel mit Hilfe eines Magnetfeldes an einer bestimmten Stelle des Körpers konzentriert. Die Freisetzung des Wirkstoffes, welcher an die Oberfläche des Partikels gebunden ist, erfolgt durch enzymatische Aktivität oder durch Änderung der physiologischen Bedingungen wie pH, Osmolalität oder Temperatur. ^[5, 10] Bei Wirkstoffen, die sich im Inneren der Partikel befinden, erfolgt deren Freisetzung durch Diffusion oder durch Abbau des Partikels. Verschiedene physikalische Faktoren wie Feldstärke und Gradient des Magnetfeldes, Volumen der Probe und magnetische Eigenschaften der Partikel beeinflussen die Effektivität dieser Methode. Die Applikation der magnetischen Partikel erfolgt gewöhnlich durch Injektion in die Arterie oder Vene. Somit spielen auch

hydrodynamische Parameter wie Blutflussrate, Ferrofluidkonzentration, Infusionsroute und Zirkulationszeit eine wichtige Rolle. Physiologische Parameter wie Gewebstiefe des Zielortes (z.B. Abstand zur Magnetfeldquelle), Reversibilität und Stärke der Wirkstoff/Trägerbindung oder auch das Tumolvolumen bestimmen die Effektivität der Behandlung. Das magnetische Material wird häufig von einem biokompatiblen Polymer umgeben. Dies schützt das magnetische Material vor der Umgebung und ermöglicht zusätzlich die Funktionalisierung der Hülle, was zur Anbindung eines medizinischen Wirkstoffes oder eines Antikörpers ausgenutzt werden kann. ^[115-119]

Magnetische Partikel können auch zur Zellseparation verwendet werden. Zellen werden mit Hilfe der magnetischen Partikel markiert und anschließend durch einen Magneten von den nichtmarkierten abgetrennt. ^[5]

3 Messmethoden

Im Folgenden Abschnitt werden die für die Arbeit relevanten Methoden zur Charakterisierung der Latizes schematisch dargestellt.

3.1 Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Die dynamische Lichtstreuung (DLS: dynamic light scattering) ist eine wichtige Methode zur Bestimmung der Teilchengröße von Partikeln, die in einem Lösungsmittel suspendiert sind. Der sinnvolle Bereich zur Bestimmung von Partikelgrößen beginnt bei unter 5 nm und reicht bis einige Mikrometer. Ein Laserstrahl durchläuft eine durchsichtige Küvette, in der sich die dispergierten Partikel befinden. Alle Partikel, die dabei vom Laserstrahl angestrahlt werden, streuen das Licht in alle Richtungen. Auf Grund der Brownschen Bewegung ändern die Partikel in der Dispersion permanent ihre Position. Die Phase des gestreuten Lichtes hängt allerdings von der Position des Teilchens in der Küvette ab. Somit erreichen die Phasen des gestreuten Lichtes der einzelnen Partikel den Detektor in zufälliger Reihenfolge. Da die Wellen interferieren, ändert sich die gemessene Intensität am Detektor zufällig über die Zeit. Kleine Partikel bewegen sich im Lösungsmittel schnell, wodurch die gemessene Intensität am Detektor sich schnell über die Zeit ändert. Große Partikel hingegen bewegen sich langsamer, wodurch sich die Intensität am Detektor langsamer ändert. Die Temperatur der Probe wird konstant gehalten, da sich die Geschwindigkeit, mit der sich die Partikel bewegen, von der Temperatur beeinflusst wird. Je nach Teilchengröße werden die Intensitätsmessungen im Mikro- bis Millisekundenbereich durchgeführt. Mit Hilfe der Autokorrelationsfunktion lässt sich aus diesen Daten der Translationsdiffusionskoeffizient der Partikel berechnen, wodurch mit Hilfe der Stokes-Einstein-Gleichung (3.1) der hydrodynamische Radius der Teilchen bestimmt werden kann: ^[120, 121]

$$R_H = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot D_T} \quad (3.1)$$

R_H ist der hydrodynamische Radius, k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur, η die dynamische Viskosität und D_T der Translationsdiffusionskoeffizient.

3.2 Elektronenmikroskopische Methoden

3.2.1 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die Rasterelektronenmikroskopie ist eine wichtige Methode zur Abbildung von Strukturen bis in den Nanometerbereich. Die Vorteile dieser Methode sind unter anderem die große Schärfentiefe. Hierbei kann bei einer dicken Probe ein weiter Tiefenbereich gleichzeitig scharf eingestellt werden, was bei der Lichtmikroskopie in diesem Umfang nicht möglich ist. Weiter kann mit dem Rasterelektronenmikroskop ein Vergrößerungsbereich zwischen 10 x und 100000 x abgedeckt werden. Somit können auch kleinere Strukturen, die für das Lichtmikroskop nicht zugänglich sind, aufgelöst werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass im Gegensatz zur TEM keine dünnen Schichten nötig sind und somit auch dickere Proben untersucht werden können. Eine Elektronenkanone erzeugt einen Elektronenstrahl, der auf einen kleinen Punkt auf der Oberfläche der Probe fokussiert wird. Spulen erzeugen ein Magnetfeld, wodurch der Elektronenstrahl in einem Raster über die Probe hin- und zurückgeführt wird. Hierdurch werden Elektronen aus der Probe emittiert, die detektiert werden und anschließend in ein Bild umgerechnet werden. Trifft der Elektronenstrahl auf die Oberfläche der Probe, kommt es zur Wechselwirkung mit dem Atomkern und den Elektronen der Probenatome. Dadurch werden Elektronen unterschiedlicher Energie, Röntgenstrahlen, Wärme und Licht emittiert (siehe Abb. 10). Der Wechselwirkungsbereich wird als tropfen- oder birnenförmig beschrieben und ist umso tiefer, je höher die Beschleunigungsspannung und je geringer die mittlere Ordnungszahl der Probe ist. Die Wechselwirkungen mit den auftreffenden Elektronen können sowohl elastisch als auch inelastisch sein (siehe Abschnitt 3.2.2). Durch inelastische Wechselwirkung der Elektronen mit der Atomhülle werden Sekundärelektronen erzeugt. Diese entstehen durch Wechselwirkung des Elektronenstrahles mit den Leitungsbandelektronen der Probenatome und besitzen eine durchschnittliche Energie von 3 bis 5 eV. Das Standardbild des Rasterelektronenmikroskopes entsteht hauptsächlich auf Basis der Sekundärelektronen. Nur die Sekundärelektronen, die nahe an der Oberfläche der Probe erzeugt werden, können die Probe verlassen. Die restlichen Elektronen werden auf Grund ihrer geringen Energie von der Probe absorbiert. Mit diesen Elektronen kann somit die Oberflächentopographie der Probe detektiert werden. An kleinen Erhebungen können mehr Sekundärelektronen austreten, das Bild erscheint an solchen Stellen heller als an flachen Bereichen. Rückgestreute Elektronen entstehen durch elastische Wechselwirkung des Elektronenstrahles mit den Atomkernen der Probe. Je höher die Ordnungszahl der Probe ist,

umso mehr rückgestreute Elektronen werden gebildet. Dadurch werden Informationen über die Zusammensetzung der Probenoberfläche erhalten. ^[122]

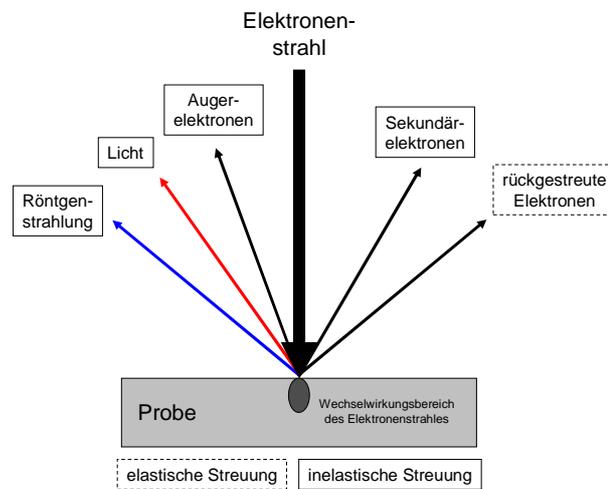


Abb. 10: Schematische Darstellung der Wechselwirkung eines Elektronenstrahles mit der Probe bei der Rasterelektronenmikroskopie.

3.2.2 Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Das Transmissionselektronenmikroskop wird zur Abbildung von Strukturen im Mikro- und Nanometerbereich verwendet, wobei das Prinzip dabei dem Lichtmikroskop sehr ähnlich ist (siehe Abb. 11). Um Streuung des Elektronenstrahles mit den Molekülen in der Gasphase zu verhindern, steht die komplette Apparatur unter Hochvakuum. Eine erhitzte Wolframdrahtspitze emittiert Elektronen, die anschließend mittels Hochspannung (z. B. 80 kV) beschleunigt werden. Im Gegensatz zu Linsen, wie sie in der Lichtmikroskopie verwendet werden, kommen in der Transmissionselektronenmikroskopie Spulen zum Einsatz. Verschiedene Wechselwirkungen des Elektronenstrahles mit der Probe tragen zur Bilderzeugung bei, darunter Absorption, Beugung, elastische und inelastische Streuung. Die Absorption der Elektronen spielt bei den meisten Proben nur eine untergeordnete Rolle, wohingegen bei der Lichtmikroskopie die Absorption hauptsächlich für den Kontrast des Bildes verantwortlich ist. Bei Wechselwirkung des Elektronenstrahles mit den Atomkernen der Probe tritt elastische Streuung auf, bei der die Elektronen keine Energie verlieren, aber von ihrer ursprünglichen Ausbreitungsrichtung stark abgelenkt werden. Wechselwirkung des Elektronenstrahles mit den Elektronen der Atomhüllen der Probe führt zu unelastischer Streuung. Hierbei verringert sich die Energie der Elektronen, die Ausbreitungsrichtung ändert sich aber nur wenig. Die inelastische Streuung ist besonders bei Proben mit einer geringen Ordnungszahl wichtig für die Abbildung. Mit zunehmender Probendicke oder Ordnungszahl

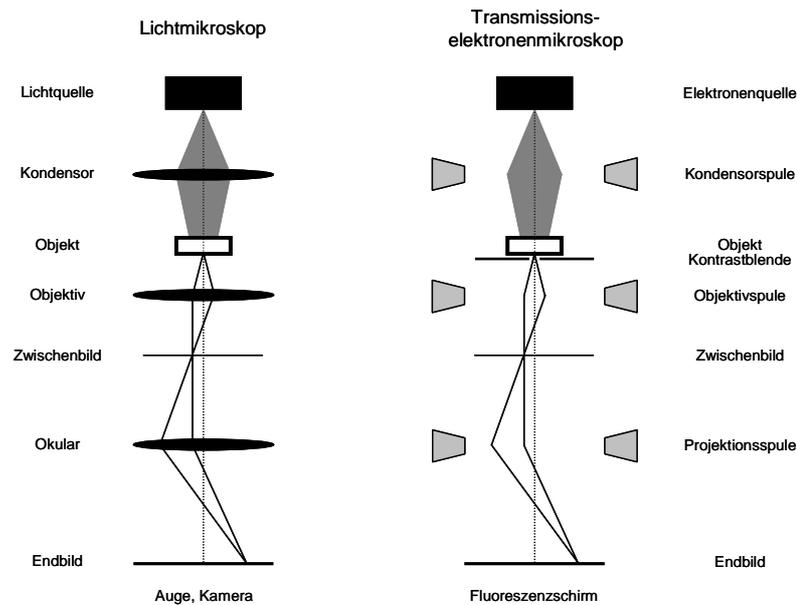


Abb. 11: Schematische Darstellung eines Licht- und Transmissionselektronenmikroskopes.

erhöht sich die Streuung der Elektronen. Der unterschiedliche Kontrast auf dem Leuchtschirm entsteht durch die Bereiche, wo der Elektronenstrahl die Probe ungehindert passieren kann oder verschieden stark gestreut wird. Bei kristallinen Proben tritt zusätzlich Beugung auf. Je nach Orientierung des Kristalls zur Ausbreitungsrichtung des Elektronenstrahles und Erfüllung der Bragg'schen Gleichung (siehe Formel 3.5) entstehen helle oder dunkle Bereiche. Die Auflösung eines Lichtmikroskops beträgt etwa $0,5 \lambda$. Somit können mit sichtbarem Licht keine Strukturen unterhalb von 200 nm aufgelöst werden. Die Wellenlänge eines Elektrons kann mit Hilfe der de Broglie Gleichung berechnet werden:

$$\lambda = \frac{h}{mv} \quad (3.2)$$

λ gibt die Wellenlänge (z. B. des Elektrons) an, h ist das Plancksche Wirkungsquantum, m die Masse des Teilchens und v die Geschwindigkeit des Teilchens. Anhand dieser Gleichung lässt sich erkennen, dass die Wellenlänge des Elektrons verringert werden kann, indem seine Geschwindigkeit erhöht wird. Das Auflösungsvermögen eines Mikroskops wird durch die Abbesche Gleichung beschrieben:

$$g = 0,61 \frac{\lambda}{n \sin \alpha} \quad (3.3)$$

Hierbei gibt g das Auflösungsvermögen an, λ die Wellenlänge, α die Apertur (halber Öffnungswinkel der Linse, ca. $0,3^\circ$ im TEM) und n die Brechzahl (entspricht etwa 1 im Vakuum). Die Gleichungen von Abbe und de Broglie zeigen, dass die Auflösung eines Mikroskops von der Wellenlänge des verwendeten Lichtes abhängt und dass die Auflösung

eines Transmissionselektronenmikroskops durch Erhöhung der Beschleunigungsspannung und somit der Geschwindigkeit der Elektronen erhöht werden kann. Bei Verwendung einer Beschleunigungsspannung von 80 kV können mit einem Transmissionselektronenmikroskop eine Auflösung von 0,2 nm erreicht werden. ^[122]

3.3 Gel-Permeations-Chromatographie (GPC)

Die Gel-Permeations-Chromatographie ist eine der wichtigsten Methoden zur Bestimmung des Molekulargewichtes und deren Verteilung von Polymeren. Im Vergleich zu anderen chromatographischen Verfahren wie Dünnschicht-, Flüssig- oder Gaschromatographie beruht die Trennung der unterschiedlichen Molekulargewichte nicht auf der Wechselwirkung mit der stationären Phase.

Als stationäre Phase wird beispielsweise poröses Glas oder ein gequollenes, vernetztes Polymer mit Porengrößen zwischen 5 und 500 nm verwendet. Das gelöste Polymer wird auf den Träger aufgebracht und anschließend mit einem Lösungsmittelstrom eluiert (siehe Abb. 12).

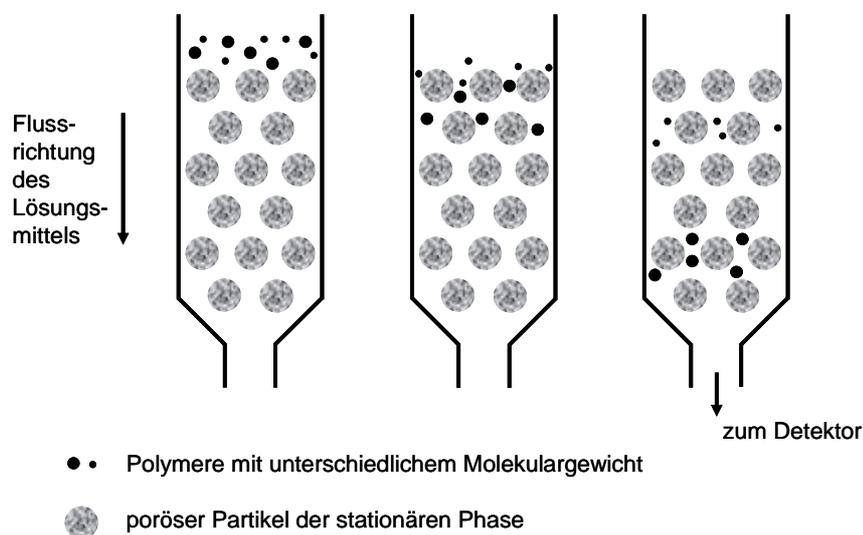


Abb. 12: Schematische Darstellung der Trennung von Polymeren mit Hilfe einer GPC-Säule.

Unter der Annahme, dass die Polymere in knäuelartiger, kugelförmiger Gestalt vorliegen, dringen sie je nach Größe unterschiedlich tief in die Poren der Trennphase ein. Eine Trennung der Makromoleküle erfolgt nach ihrem in der Lösung eingenommenen hydrodynamischen Volumen. Das effektive Volumen, das das Polymer im Lösungsmittel im solvatisierten Zustand einnimmt, bezeichnet man als hydrodynamisches Volumen. Das hydrodynamische

Volumen wird vom Molekulargewicht bestimmt. Kleine Polymere dringen tiefer in die Poren ein und verweilen somit länger in der stationären Phase als größere Polymere. Die Makromoleküle werden somit in der Reihenfolge abnehmender Molmasse aus der Säule eluiert. Das hydrodynamische Volumen der Polymere ist proportional zum Molekulargewicht. Somit kann mit Hilfe der GPC das Molekulargewicht und die Verteilung eines Polymers bestimmt werden. Zur Detektion wird beispielsweise die Änderung des Brechungsindex oder die UV-Absorption verwendet. ^[123]

3.4 Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)

ICP-OES (Inductively-Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry) ist eine der wichtigsten Methoden zur Elementanalytik. Hiermit können ca. 70 Elemente in einer Vielzahl von Matrices bestimmt werden.

Ein elektrisches Hochfrequenzfeld wird an die ICP-Spule angelegt, wodurch ein magnetisches Wechselfeld erzeugt wird. Mit Hilfe eines Zündfunken (Tesla-Funken) werden Argonkationen und Elektronen erzeugt. Das magnetische Wechselfeld erzeugt wiederum ein elektrisches Feld, in dem die Ladungsträger beschleunigt werden, das Plasma bildet sich. Die Argonkationen und die Elektronen bewegen sich dabei gegenläufig. In dieses Plasma wird die zu untersuchende Substanz eingebracht. Auf Grund der hohen Temperatur von ca. 5000 bis 10000 K werden die chemischen Bindungen gespalten und die Atome und Ionen zur Emission von Licht angeregt. Das emittierte Licht befindet sich hierbei im UV und sichtbaren Spektralbereich. Die emittierten Linien sind charakteristisch für ein Element und aus der Intensität kann schließlich die Konzentration berechnet werden. Da die Verbindungen auf Grund der hohen Temperatur im Plasma in ihre atomaren Bestandteile zerlegt werden, wird die Analyse eines Elementes in der Regel nicht von der eingesetzten Bindungsform beeinflusst. Ein weiterer Vorteil von ICP-OES ist die hohe Arbeitsgeschwindigkeit. Alle Elemente der Probe werden im Plasma gleichzeitig zur Emission angeregt und können somit in einer Messung bestimmt werden. In der Regel werden mit dieser Methode flüssige Proben analysiert, zusätzlich können aber auch Feststoffe und Gase gemessen werden. Je nach Element umfasst der Arbeitsbereich bis zu sechs Größenordnungen, was eine Analyse im sub- $\mu\text{g/L}$ - bis zum g/L -Bereich ermöglicht. ^[124]

3.5 Partikelladungsdetektion (PCD)

Zur Bestimmung der Oberflächenladung von Teilchen wird der Partikelladungsdetektor (PCD: particle charge detector) verwendet. Die Apparatur besteht aus einem zylindrischen Probengefäß, in der sich ein Kolben auf und ab bewegt. Zwischen Probengefäß und Kolben besteht ein Spalt von ca. 0,1 mm (siehe Abb. 13).

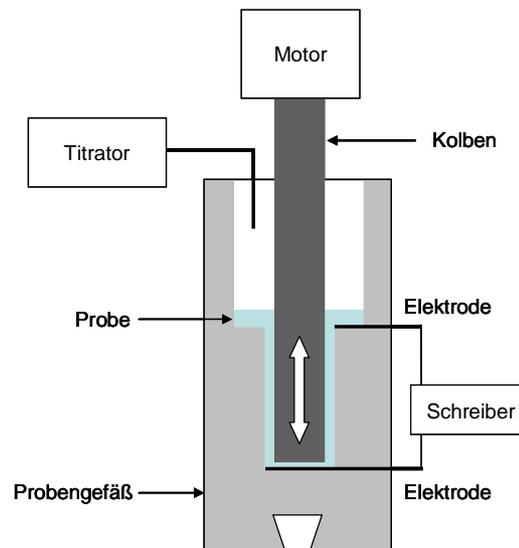


Abb. 13: Schematischer Aufbau eines Partikelladungsdetektors.

Durch die Auf- und Abbewegung des Kolbens wird die elektrische Doppelschicht, die sich um die geladenen Partikel bildet, abgeschert. Hierdurch entsteht ein Ionenfluss, der in Form eines Wechselstromes mit den beiden in der Messzelle angebrachten Elektroden gemessen wird. Die Titration erfolgt durch einen Polyelektrolyten mit entgegengesetztem Vorzeichen zur Oberflächenladung der Partikel und kompensiert die Oberflächenladung der Teilchen. Beim Nulldurchgang des Messsignals wird die Titration gestoppt und aus dem Verbrauch an Titrierlösung die Oberflächenladung der Partikel berechnet. Als Polyelektrolyt kann beispielsweise eine wässrige Lösung aus Poly(diallyldimethylammonium)chlorid (Poly-DADMAC) oder Natriumpolyethylensulfonat (PES-Na) verwendet werden. Die Strukturformeln dieser beiden Polyelektrolyte sind in Abb. 14 dargestellt. ^[11]

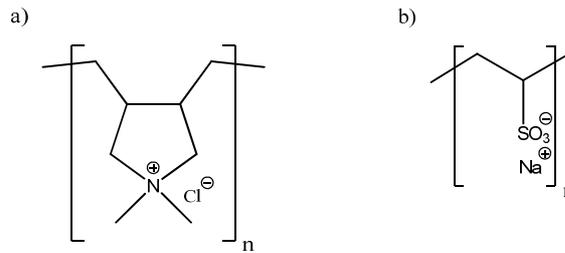


Abb. 14: Strukturformeln der zur Titration verwendeten Polyelektrolyten: a) Poly-DADMAC, b) PES-Na.

Die Anzahl der funktionellen Gruppen pro Partikel (X) können über die Formel 3.4 berechnet werden:

$$X = \frac{V_{\text{Titration}} \cdot M_{\text{Titration}} \cdot N_A \cdot \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_{\text{Partikel}}^3 \cdot \rho_{\text{Partikel}}}{m_{\text{Partikel}}} \quad (3.4)$$

Hierbei ist $V_{\text{Titration}}$ das Volumen der verwendeten Titratorlösung, $M_{\text{Titration}}$ die Molarität der Ladungen, N_A die Avogadro-Konstante ($6,02 \cdot 10^{23}$ 1/mol), r_{Partikel} der Partikelradius, ρ_{Partikel} die Dichte der Partikel und m_{Partikel} die Masse an titrierten Partikeln.

Die Anzahl an funktionellen Gruppen pro nm^2 Oberfläche kann schließlich daraus durch Berechnung der Partikeloberfläche bestimmt werden. Als Näherung wird angenommen, dass die Teilchen kugelförmig sind und eine plane Oberfläche besitzen.

3.6 Präparative Ultrazentrifugation

Die präparative Ultrazentrifugation ermöglicht die Separation kolloidaler Partikel entsprechend ihrer Dichte. Zur Erzeugung eines Dichtegradienten werden unterschiedlich konzentrierte Zuckerlösungen übereinander geschichtet (siehe Abb. 15). Beispielsweise wurden konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,34 \text{ g/cm}^3$), halbkonzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,17 \text{ g/cm}^3$), viertelkonzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,09 \text{ g/cm}^3$) und Wasser ($\rho = 1,00 \text{ g/cm}^3$) verwendet. Die Probe wird auf die oberste Schicht aufgetragen und anschließend bei $288000 \times g$ und $4 \text{ }^\circ\text{C}$ im Vakuum zentrifugiert. Besitzen die Partikel eine höhere Dichte als das umgebende Medium, sedimentieren sie auf Grund der Zentrifugalkraft F_z . Die Teilchen bewegen sich so lange nach unten, bis sie eine Schicht erreichen, in der die Dichte der Partikel so groß ist wie die Dichte der umgebenden Zuckerlösung. ^[125]

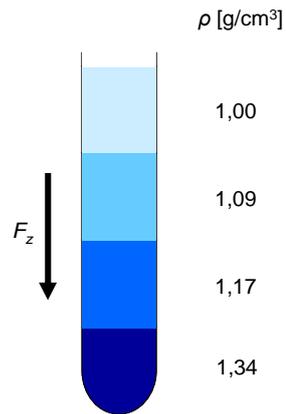


Abb. 15: Schematische Darstellung eines Ultrazentrifugenröhrchens mit Dichtegradienten.

3.7 Röntgenpulverdiffraktometrie (XRD)

Die Röntgenpulverdiffraktometrie (XRD: x-ray diffraction) wird zur Analyse von kristallinen Verbindungen verwendet, wobei ausgenutzt wird, dass das Röntgendiffraktogramm charakteristisch für jede Substanz ist. Die Probe wird pulverisiert, wodurch die Kristallite in alle Richtungen orientiert sind. Durchdringt der Röntgenstrahl das Pulver, ist eine ausreichend große Anzahl an Partikeln richtig orientiert, so dass die Braggsche Gleichung (siehe Formel 3.5) zur Reflexion an den Netzebenen erfüllt ist:

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (3.5)$$

Hierbei ist n eine natürliche Zahl, λ die Wellenlänge der Röntgenstrahlung, d der Netzebenenabstand, θ der Reflexionswinkel und 2δ der Gangunterschied. Konstruktive Interferenz tritt auf, wenn der Gangunterschied der Strahlen 2δ , ein ganzzahliges vielfaches der Wellenlänge λ , entspricht (siehe Abb. 16). Das Röntgendiffraktogramm wird mittels einer monochromatischen Strahlung, beispielsweise mit der K_{α} -Linie von Kupfer, aufgenommen und die Intensität gegen den Winkel 2θ aufgetragen. Zur Bestimmung der Verbindung werden die Linienpositionen und Intensitäten mit einer Datenbank verglichen. ^[126] Die Kristallitgröße kann mit Hilfe der Scherrer-Gleichung berechnet werden:

$$D = \frac{K\lambda 57,3}{\beta_{1/2} \cos \theta} \quad (3.6)$$

D ist die Kristallitgröße, K der Formfaktor (entspricht 0,89 bei sphärischen Partikeln), λ die Wellenlänge der Röntgenstrahlung, $\beta_{1/2}$ die Linienbreite in Höhe der halben Maximalintensität und θ entspricht dem Reflexionswinkels. ^[127]

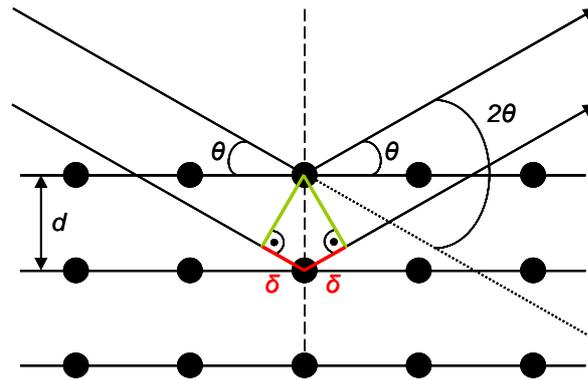


Abb. 16: Streuung der Röntgenstrahlung an einem Kristall.

3.8 Vibrationsmagnetometrie (VSM)

Das Vibrationsmagnetometer (VSM: vibrating sample magnetometer) wird zur Charakterisierung der magnetischen Eigenschaften von Proben verwendet. Hierbei wird die Magnetisierung der Probe in Abhängigkeit von einem von außen angelegten Magnetfeld gemessen. Die Probe wird dazu in ein homogenes Magnetfeld gebracht, welches von einem Elektromagneten erzeugt wird und in Vibration versetzt (siehe Abb. 17). Auf Grund der periodischen Bewegung der Probe ändert sich der magnetische Fluss, wodurch in einer Spule eine Wechselspannung induziert wird. Die induzierte Spannung ist dabei proportional zur Magnetisierung der Probe und zur verwendeten Substanzmenge. Diese Messmethode ermöglicht die Bestimmung der Sättigungsmagnetisierung einer Probe und die Aufnahme von Hystereseschleifen. ^[28]

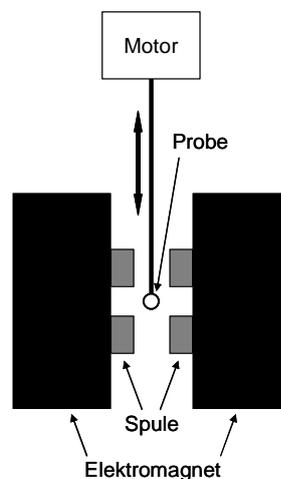


Abb. 17: Schematische Darstellung eines Vibrationsmagnetometer (VSM).

4 Experimenteller Teil

In diesem Abschnitt wird die Herstellung der bioabbaubaren, funktionalisierten, fluoreszierenden und superparamagnetischen Polymernanopartikel beschrieben.

4.1 Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln

4.1.1 Synthese von 25 nm Eisenoxid-Nanopartikeln

Die Synthese von hydrophobisierten und magnetischen Nanopartikeln mit 25 nm Durchmesser wurde entsprechend der Literatur von Jana et al. durchgeführt.^[33] Hierfür wurden 2,4 g NaOH in 200 mL Methanol gelöst und in eine Lösung bestehend aus 5,4 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 17 mL Ölsäure und 100 mL Methanol getropft. Der erhaltene braune Niederschlag wurde fünf Mal mit Methanol gewaschen und unter Vakuum bei 40 °C getrocknet. Anschließend wurde der braune Feststoff in 100 mL 1-Octadecen bei 70 °C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden drei Äquivalente Ölsäure zugegeben und die Lösung unter einer Argonatmosphäre auf 300 °C erhitzt und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Eisenoxidpartikel durch Zugabe von Aceton/Methanol im Verhältnis 1:1 gefällt und mittels Zentrifugation von der Lösung abgetrennt. Der Rückstand wurde in n-Octan redispergiert, durch erneute Zugabe von Aceton/Methanol gefällt und durch Zentrifugation von der Lösung abgetrennt. Der erhaltene schwarze Niederschlag wurde anschließend unter Vakuum bei 40 °C getrocknet.

4.1.2 Synthese von 10 nm Magnetit-Nanopartikeln

Die Synthese von hydrophobisiertem Magnetit mit 10 nm Durchmesser wurde entsprechend der Vorschrift von Yu et. al. durchgeführt.^[128] 3,56 g FeO(OH) wurde mit 100 g 1-Octadecen und 45,2 g Ölsäure versetzt, unter Argon auf 320 °C erhitzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die schwarze Dispersion mit Aceton versetzt und die Eisenoxidpartikel durch Zentrifugation abgetrennt. Der erhaltene schwarze Feststoff wurde in n-Octan redispergiert, anschließend mit Aceton gefällt, durch Zentrifugation abgetrennt und über Nacht unter Vakuum bei 40 °C getrocknet.

4.1.3 Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln

4.1.3.1 Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln in PLLA

300 mg PLLA und 0,23 mg PMI wurden in 10 g Chloroform, welches verschiedene Mengen an redispergierten Eisenoxidpartikeln enthielt, bei 40 °C gelöst (siehe Tab. 1). Die organische Phase wurde mit einer Lösung bestehend aus 72 mg SDS und 24 g Wasser versetzt und eine Stunde unter kräftigem mechanischem Rühren präemulgiert. Mittels Ultraschall (3 - 10 min Ultraschalldauer mit 30 s Puls, 10 s Pause und einer ½-Zollspitze) unter Eiskühlung wurde die Probe in eine Miniemulsion überführt und durch Erhitzen auf 40 °C über Nacht unter mechanischem Rühren das Chloroform verdampft. Der Verlust an Wasser wurde kompensiert und die Probe anschließend filtriert.

Tab. 1: *Verwendete Menge an hydrophobisiertem Eisenoxid und Ultraschalldauer zur Herstellung der magnetischen PLLA-Partikel.*

Proben- bezeichnung	hydrophobisiertes Eisenoxid		Ultraschalldauer [min]
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	
MU111-1	0	0	3
MU119-0	20	6,7	3
MU119-1	60	20	3
MU119-2			6
MU119-3			10
MU119-5	150	50	3
MU119-6	300	100	3

[a] Bezogen auf die Menge an verwendetem PLLA.

Um, sofern vorhanden, nicht verkapseltes Eisenoxid und größere Aggregate abzutrennen, wurde die Probe bei 420 x g für 20 min zentrifugiert und der Rückstand verworfen. Zur Bestimmung der Menge an verkapseltem PMI wurde die Probe bei 20800 x g für 20 min zentrifugiert und der Überstand, welcher nicht verkapseltes PMI stabilisiert mit SDS enthält, verworfen. Der Rückstand wurde gefriergetrocknet und anschließend in Chloroform gelöst (5,6 mg Feststoff pro 1 g Chloroform). Um die Eisenoxidnanopartikel zu zersetzen, wurde die organische Phase mit Salzsäure (37%ig) versetzt und anschließend dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde im Vakuum bei 40 °C getrocknet und der Feststoff anschließend in der ursprünglichen Chloroformmenge gelöst.

Um nicht verkapselte Eisenoxidpartikel abzutrennen, wurde die Probe mittels einer Größenausschlussmembran (100000 MWCO) bei 690 x g jeweils für 30 min dialysiert, bis

das Waschwasser eine Leitfähigkeit von unter 9 $\mu\text{S}/\text{cm}$ aufwies. Die Bestimmung der Menge an verkapseltem Eisenoxid wurde anschließend mittels ICP-OES durchgeführt.

Die Homogenität der Eisenoxidpartikelverkapselung zwischen den Polymerpartikeln wurde mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifugation im Dichtegradienten untersucht. Hierzu wurden vier verschieden konzentrierte Zuckerlösungen mit unterschiedlicher Dichte übereinander geschichtet. Von oben nach unten: 50%ige ($\rho = 1,17 \text{ g}/\text{cm}^3$), 65%ige ($\rho = 1,22 \text{ g}/\text{cm}^3$), 85%ige ($\rho = 1,29 \text{ g}/\text{cm}^3$) und konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,34 \text{ g}/\text{cm}^3$). Die Ultrazentrifugation wurde zwei Stunden lang bei 288000 x g und 4 °C im Vakuum durchgeführt.

4.1.3.2 Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln in PLLA

Die Verkapselung von 10 nm hydrophobisierten Magnetitpartikeln wurde analog zu Abschnitt 4.1.3.1 durchgeführt. Eine Ultraschallzeit von 3 min wurde für alle Proben verwendet. In Tab. 2 sind die verwendeten Mengen an hydrophobisiertem Magnetit aufgeführt.

Tab. 2: *Verwendete Menge an hydrophobisiertem Magnetit zur Herstellung der magnetischen PLLA-Partikel.*

Proben- bezeichnung	hydrophobisiertes Magnetit	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
MU139-0	20	6,7
MU139-1	60	20
MU139-2	150	50
MU139-3	300	100
MU139-4	450	150

[a] Bezogen auf die Menge an verwendetem PLLA.

Um nicht verkapseltes Magnetit und PMI abzutrennen, wurde die Probe in einen Dialysierschlauch mit einer Größenausschlussmembran (100000 MWCO) gegeben. Die Dialyse wurde unter Rühren für 2 Tage durchgeführt, wobei innerhalb 24 h das Waschwasser zweimal ersetzt wurde.

Die Zersetzung des Eisenoxides und die Bestimmung der Menge an verkapseltem PMI wurde analog zu Abschnitt 4.1.3.1 durchgeführt.

4.2 Carboxyl-, amino und PEG-funktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel

4.2.1 Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

300 mg PLLA und 0,23 mg PMI wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit verschiedenen Mengen an MAA, Styrol und V70 versetzt (siehe Tab. 3). In die organische Phase wurde anschließend eine Lösung, bestehend aus 72 mg SDS und 24 g Wasser, zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wurde die Miniemulsion mittels Ultraschall (3 min Ultraschalldauer mit 30 s Puls, 10 s Pause und einer ½-Zollspitze) unter Eiskühlung hergestellt. Die Miniemulsion wurde in einen 50 mL Einhalskolben überführt, mit einem Glasstopfen verschlossen und 20 h auf 45 °C erhitzt, um die Copolymerisation von MAA und Styrol durchzuführen. Der Glasstopfen wurde anschließend entfernt und Chloroform 24h lang bei 40 °C verdampft. Der Verlust an Wasser wurde kompensiert und die Dispersion anschließend filtriert.

Tab. 3: *Eingesetzte Menge an Monomer und Initiator zur Herstellung der carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel.*

Probenbezeichnung	MAA		Styrol		Initiator [mg]
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	
MU115-1	100	10	900	90	25
MU115-2	50	5	950	95	
MU115-3	0	0	1000	100	
MU116-1	100	10	900	90	50
MU116-2	50	5	950	95	
MU116-3	0	0	1000	100	
MU111-1 ^[b]	0	0	0	0	0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Reine PLLA-Partikel.

Um größere Aggregate abzutrennen, wurde die Probe bei 420 x g für 20 min zentrifugiert und der Rückstand verworfen. Die Probe wurde jeweils für 30 min bei 690 x g über eine Größenausschlussmembran (100000 MWCO) zentrifugiert, bis das Waschwasser eine Leitfähigkeit von unter 9 µS/cm aufwies. Hierbei wurde der Überschuss an SDS und wasserlösliche Oligomere entfernt.

4.2.2 Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren

A) Synthese von P(MAA-co-St) durch Lösungscopolymerisation in Chloroform

Verschiedene Mengen an MAA und Styrol wurden in 5 g Chloroform gelöst, welches 25 mg V70 enthielt (siehe Tab. 4). Die freie radikalische Copolymerisation wurde bei 45 °C für 20 h durchgeführt. Nach der Copolymerisation wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 300 mg PLLA und 0,23 mg PMI, gelöst in 5 g Chloroform, versetzt. Die Präparation der Miniemulsion, das Verdampfen von Chloroform und die Dialyse wurden wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben durchgeführt.

Tab. 4: Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung der carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	MAA		Styrol	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
mit 300 mg PLLA				
MU122-1	50	5	950	95
MU122-2	0	0	1000	100
ohne PLLA				
MU126-1	50	5	950	95
MU126-2	0	0	1000	100

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

B) Synthese von P(MAA-co-St) durch Copolymerisation in Miniemulsion

250 mg Hexadecan und 100 mg V59 wurden in verschiedenen Mengen an MAA und Styrol gelöst und mit einer Lösung, bestehend aus 72 mg SDS und 24 g Wasser, versetzt (siehe Tab. 5). Nach einer Stunde Rühren wurde die Miniemulsion durch Ultraschall für 2 min bei 90% Amplitude, unter Verwendung einer ½-Zollspitze und Kühlung im Eisbad, hergestellt. Die Polymerisation wurde bei 72 °C über Nacht durchgeführt. Nach der Synthese wurden die Partikel 100 min bei 20800 x g zentrifugiert, in Wasser redispergiert, dies ein weiteres Mal wiederholt, um SDS anteilig zu entfernen und anschließend gefriergetrocknet. 300 mg der getrockneten Polymerpartikel, 300 mg PLLA und 0,23 mg PMI wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit einer wässrigen Lösung, bestehend aus 72 mg SDS und 24 g Wasser, versetzt. Die Präparation der Miniemulsion, das Verdampfen von Chloroform und die Dialyse wurden wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben durchgeführt.

Tab. 5: *Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung des Copolymers.*

Proben- bezeichnung	MAA		Styrol	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
MU161-1	300	5	5700	95
MU162-2	0	0	6000	100

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (6 g).

4.2.3 Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

300 mg PLLA und 0,23 mg PMI wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit verschiedenen Mengen an Styrol und 25 mg V70 versetzt (siehe Tab. 6). Anschließend wurde eine wässrige Lösung, bestehend aus 125 mg CTMA-Cl, verschiedenen Mengen an AEMH und 24 g Wasser, zugegeben. Die Präparation und Aufreinigung der Dispersion wurde analog zu Abschnitt 4.2.1 durchgeführt.

Tab. 6: *Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung der aminofunktionalisierten Kompositpartikel.*

Proben- bezeichnung	AEMH		Styrol	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
MU136-2	100	10	900	90
MU136-3	50	5	950	95
MU136-4	0	0	1000	100
MU137-1 ^[b]	0	0	0	0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Reine PLLA-Partikel.

4.2.4 Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren

250 mg Hexadecan und 100 mg V59 wurden in verschiedenen Mengen Styrol gelöst und mit einer Lösung, bestehend aus 125 mg CTMA-Cl, verschiedenen Mengen AEMH und 24 g Wasser, versetzt (siehe Tab. 7). Nach einer Stunde Rühren wurde die Miniemulsion durch Ultraschall für 2 min bei 90% Amplitude, unter Verwendung einer ½-Zollspitze und Eiskühlung, hergestellt. Die Polymerisation wurde bei 72 °C über Nacht durchgeführt. Nach der Synthese wurden die Partikel 100 min bei 20800 x g zentrifugiert, in Wasser redispersiert, dies ein weiteres Mal wiederholt, um CTMA-Cl anteilig zu entfernen und anschließend gefriergetrocknet. 300 mg der getrockneten Polymerpartikel, 300 mg PLLA und 0,23 mg PMI

wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit einer wässrigen Lösung, bestehend aus 72 mg SDS und 24 g Wasser versetzt. Die Präparation der Miniemulsion, das Verdampfen von Chloroform und die Dialyse wurden wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben durchgeführt.

Tab. 7: *Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung des Copolymers.*

Proben- bezeichnung	AEMH		Styrol	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
MU146-1	300	5	5700	95
MU146-2	0	0	6000	100

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (6 g).

4.2.5 Herstellung von polyethylenglycolfunktionalisierten PLLA/P(PEG-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

300 mg PLLA und 0,23 mg PMI wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit verschiedenen Mengen an Styrol und 25 mg V70 versetzt (siehe Tab. 8). (Polyethylenglycol)-methylethermethacrylat (PEG) wurde in unterschiedlichen Mengen und Molekulargewichten entweder in der Chloroformphase (MU155, MU156) oder in der Wasserphase (MU157, MU158) gelöst. Letztere bestand aus 72 mg SDS und 24 g Wasser. Die anschließende Präparation der Partikel und Aufreinigung der Dispersion wurde analog zu Abschnitt 4.2.1 durchgeführt. Das PEG-Monomer mit einem Molekulargewicht von 2080 g/mol ist wasserlöslich, mit 300 g/mol ist es öllöslich und das PEG-Monomer mit 1100 g/mol kann sowohl in Wasser als auch in Chloroform gelöst werden.

Tab. 8: *Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung der PEG-funktionalisierten Kompositpartikel.*

Proben- bezeichnung	PEG M_n [g/mol]	PEG		Styrol		Bemerkung	
		[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]		
MU155-1	2080	300	30	700	70	PEG in Wasser- phase gelöst	
MU155-2		100	10	900	90		
MU156-1	1100	300	30	700	70		PEG in Chloroform- phase gelöst
MU156-2		100	10	900	90		
MU157-1	300	300	30	700	70		
MU157-2		100	10	900	90		
MU158-1	300	300	30	700	70		
MU158-2		100	10	900	90		

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

4.3 Magnetische carboxyl- und aminofunktionalisierte PLLA-basierte-Nanopartikel

4.3.1 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln

Die Synthese und Aufreinigung der Partikel wurde analog zu Abschnitt 4.2.1 durchgeführt. Mit Ausnahme, dass 60 mg an hydrophobisiertem Eisenoxid (25 nm) in der Chloroformphase redispergiert und für die gesamte Präparation ein mechanischer Rührer verwendet wurde (siehe Tab. 9).

Tab. 9: *Eingesetzte Menge an Monomer und Initiator zur Herstellung der magnetischen carboxyl-funktionalisierten Kompositpartikel.*

Proben- bezeichnung	MAA		Styrol		hydrophob. Eisenoxid [mg]
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	
MU125-1	100	10	900	90	60
MU125-2	50	5	950	95	
MU125-3	0	0	1000	100	

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

4.3.2 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln

Die Präparation der magnetischen, funktionalisierten Kompositpartikel wurde analog zu Abschnitt 4.2.2.A durchgeführt, allerdings mit der Ausnahme, dass verschiedene Mengen an hydrophobisiertem Eisenoxid (25 nm) in der organischen Phase redispergiert und für die gesamte Präparation ein mechanischer Rührer verwendet wurde (siehe Tab. 10).

Tab. 10: *Eingesetzte Menge an Monomer und Eisenoxid zur Herstellung der magnetischen carboxyl-funktionalisierten Kompositpartikel.*

Proben- bezeichnung	MAA		Styrol		hydrophob. Eisenoxid [mg]
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	
MU127-1	50	5	950	95	60
MU127-2	0	0	1000	100	
MU127-3	50	5	950	95	150
MU127-4	0	0	1000	100	

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

4.3.3 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln

Die Präparation wurde analog zu Abschnitt 4.3.2 durchgeführt. Die 10 nm Magnetitpartikel wurden nach der Polymerisation in der Chloroformphase redispergiert (siehe Tab. 11). Zur Aufreinigung nach der Präparation wurde wie in Abschnitt 4.1.3.2 verfahren.

Tab. 11: *Eingesetzte Menge an Monomer und Magnetit zur Herstellung der magnetischen carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel.*

Probenbezeichnung	MAA		Styrol		hydrophob. Magnetit [mg]
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	
MU140-1	50	5	950	95	60
MU140-2	0	0	1000	100	
MU140-3	50	5	950	95	150
MU140-4	0	0	1000	100	

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

4.3.4 Herstellung von magnetischen, aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln

Die Präparation wurde analog zu Abschnitt 4.2.3 durchgeführt, mit Ausnahme, dass 60 mg hydrophobisiertes Magnetit mit 10 nm Durchmesser in der organischen Phase redispergiert wurde und ein mechanische Rührer verwendet wurde (siehe Tab. 12). Die Aufreinigung der Dispersion erfolgte wie in Abschnitt 4.1.3.2.

Tab. 12: *Eingesetzte Menge an Monomer zur Herstellung der magnetischen, aminofunktionalisierten Kompositpartikel.*

Probenbezeichnung	AEMH		Styrol	
	[mg]	[Gew.-%] ^[a]	[mg]	[Gew.-%] ^[a]
MU144-2	100	10	900	90
MU144-3	50	5	950	95
MU144-4	0	0	1000	100

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

5 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel werden Herstellung, Charakterisierung und Ergebnisse der bioabbaubaren, funktionalisierten, fluoreszierenden und superparamagnetischen Polymernanopartikel beschrieben.

Als Polymer wurde das bioabbaubare und biokompatible Poly(L-lactid) (PLLA) verwendet, in welchem hydrophobisierte Eisenoxidpartikel mit 25 oder 10 nm im Durchmesser und der Fluoreszenzfarbstoff PMI verkapselt wurden. Um carboxyl-, amino- oder PEG-funktionalisierte Kompositpartikel herzustellen, wurde Styrol mit den entsprechend funktionalisierten Monomeren Methacrylsäure (MAA), 2-Aminoethylmethacrylat-hydrochlorid (AEMH) beziehungsweise (Polyethylenglycol)methylethermethacrylat (PEG) copolymerisiert.

5.1 Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln

Durch Verkapselung von magnetischen Nanopartikeln und dem Fluoreszenzfarbstoff PMI in PLLA werden magnetische, fluoreszierende, bioabbaubare und biokompatible Nanopartikel erhalten. Nanopartikel mit superparamagnetischen Eisenoxiden können als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT), für Hyperthermie, als Wirkstofftransportsystem oder auch zur Zelltrennung verwendet werden. Der Fluoreszenzfarbstoff im Inneren der Partikel ermöglicht den späteren Nachweis der Partikel in Zellen mittels konfokaler Laser-Raster-Mikroskopie (confocal laser scanning microscopy, cLSM). Die Strukturformel des Fluoreszenzfarbstoffes PMI (N-(2,6-Diisopropylphenyl)-perylene-3,4-dicarboximid) ist in Abb. 17 dargestellt.

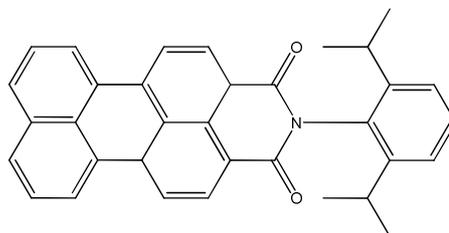


Abb. 17: Strukturformel des Fluoreszenzfarbstoffes N-(2,6-Diisopropylphenyl)-perylene-3,4-dicarboximid (PMI).

Die Synthesen der magnetischen Eisenoxidpartikel wurden auf zwei verschiedene Arten durchgeführt. Hydrophobisierte Eisenoxidpartikel mit einer Größe von 25 nm wurden mittels

eines zweistufigen Prozesses entsprechend der Vorschrift von Jana et al. hergestellt. ^[33] In der 1. Stufe wurde Eisenoleat aus einer Lösung aus FeCl_3 und Ölsäure durch Zugabe von NaOH gefällt. Durch Pyrolyse dieses Eisenoleates in Gegenwart von Ölsäure wurden in der 2. Stufe hydrophobisierte Eisenoxidpartikel mit 25 nm im Durchmesser erhalten (siehe Abb. 18).

Magnetitpartikel mit 10 nm im Durchmesser wurden nach der Literatur von Yu et al. durch Erhitzen von FeO(OH) in Gegenwart von Ölsäure hergestellt. ^[128] Die Beschichtung der Eisenoxidpartikel mit Ölsäure ermöglicht deren anschließende Redispersierung in einem hydrophoben organischen Lösungsmittel. Die hydrophobisierten Eisenoxidpartikel und PMI wurden in der Polymermatrix verkapselt, wofür eine Kombination aus Miniemulsion und Lösungsmittelverdampfungstechnik angewendet wurde. Dazu wurden PLLA, PMI und die hydrophobisierten Eisenoxidpartikel in Chloroform gelöst/redispersiert. Nach Zugabe einer wässrigen SDS-Lösung wurde mittels Ultraschall eine Miniemulsion hergestellt. Durch Erhitzen wurde das Chloroform verdampft, wodurch das Polymer in den Tröpfchen gefällt und somit die Eisenoxidpartikel und PMI verkapselt werden. Eine schematische Darstellung dieses Prozesses ist in Abb. 19 zu sehen.

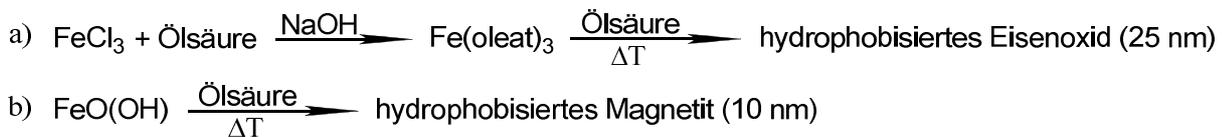


Abb. 18: a) Synthese von hydrophobisierten Eisenoxidpartikeln (25 nm), b) Synthese von hydrophobisierten Magnetitpartikeln (10 nm).

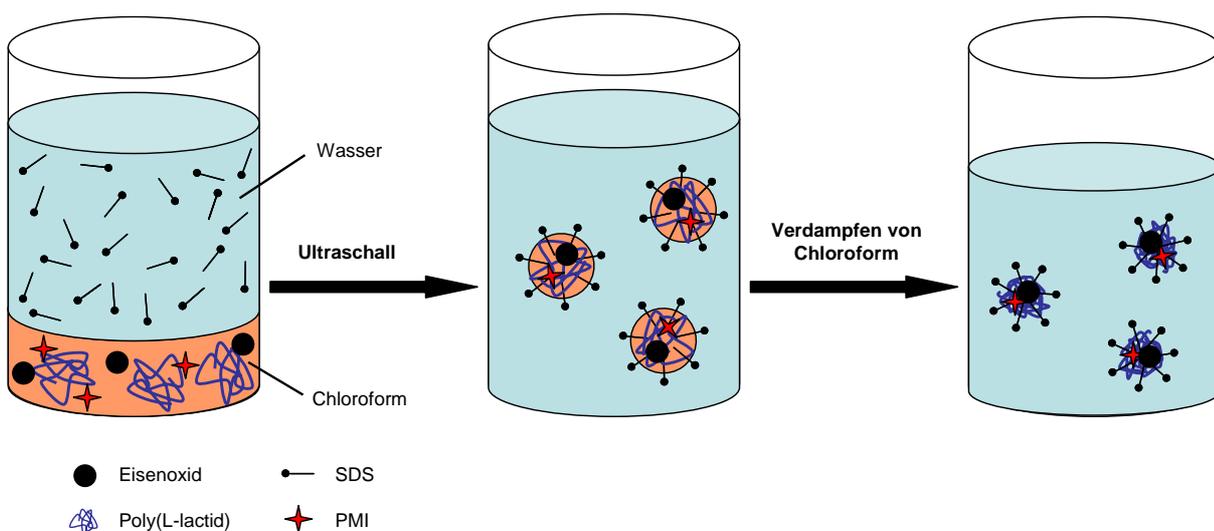


Abb. 19: Verkapselung von hydrophobisiertem Eisenoxid und PMI in PLLA-Partikeln.

5.1.1 Synthese von 25 nm Eisenoxid-Nanopartikeln

Ziel der Synthese ist die Bildung von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln mit einer Größe von 25 nm und enger Größenverteilung. Zusätzlich sollen die Partikel eine hohe Sättigungsmagnetisierung aufweisen, damit sie zum Beispiel für Anwendungen in der MRT geeignet sind. Durch Hydrophobisierung der Oberfläche mit Ölsäure können die Partikel in einem organischen Lösungsmittel redispersiert und somit in der PLLA-Matrix verkapselt werden.

TEM-Aufnahmen (siehe Abb. 20) zeigen, dass die Partikel eine enge Größenverteilung aufweisen, sphärisch sind und eine Teilchengröße von 25 nm besitzen. Abbildung 20b zeigt einen Eisenoxidpartikel in Hochauflösung. Hierbei können am Rand des Teilchens die Gitterebenen erkannt werden. Auf Grund des großen Durchmessers erscheinen die inneren Bereiche schwarz, was die Beobachtung der Gitterebenen erschwert. Eine Aussage, ob der Partikel vollständig kristallin ist, lässt sich mit dieser Aufnahme nicht treffen. Mit Hilfe der thermogravimetrischen Analyse (TGA) wurde ein Ölsäuregehalt von 8 Gew.-% bestimmt. Die Ölsäurebeschichtung ermöglicht die Redispersierung der Eisenoxidpartikel in Chloroform.

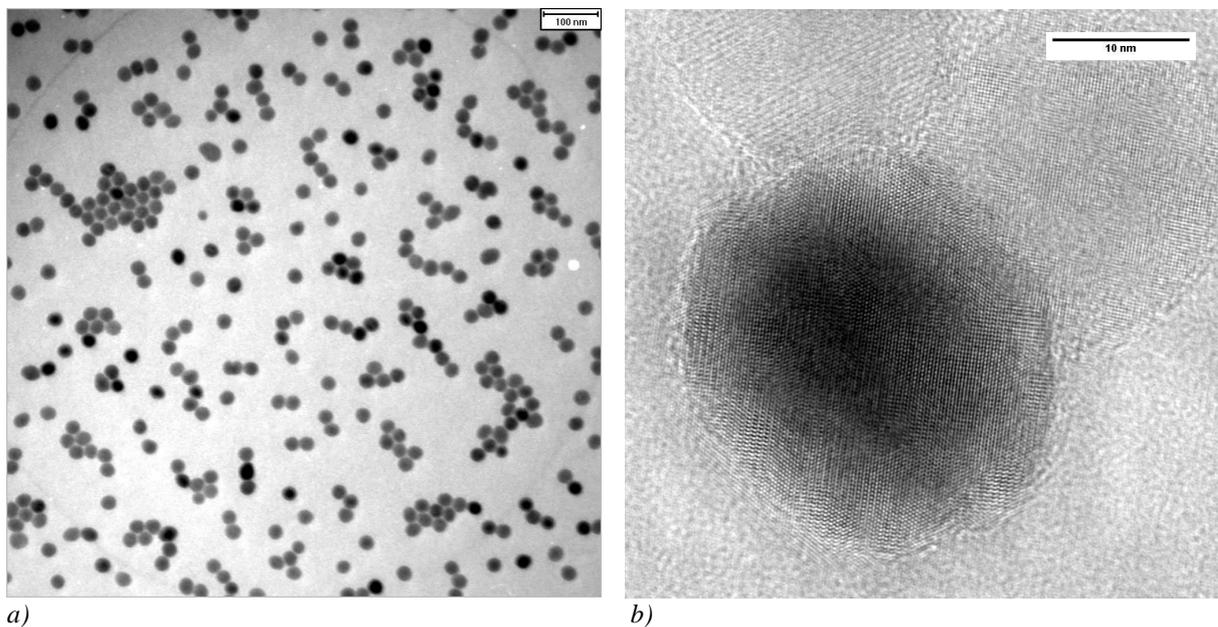


Abb. 20: TEM-Aufnahmen der hydrophobisierten Eisenoxidpartikel mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 25 nm (a) und in Hochauflösung (b).

In Abb. 21 ist ein XRD-Diffraktogramm der hydrophobisierten Eisenoxidpartikel zu sehen. Die erhaltenen Peaks stimmen am besten mit Wüstit (FeO) überein.

Mit Hilfe der Scherrer-Gleichung (siehe Abschnitt 3.7) wurde die Kristallitgröße der Eisenoxidpartikel berechnet. Sie beträgt 19 nm und ist somit etwas kleiner, als von den TEM-

Aufnahmen aus Abbildung 20 her erwartet. Dies bedeutet aber nicht zwangsweise, dass die Partikel nicht monokristallin sind oder amorphe Bereiche enthalten. Gitterverzerrungen führen auch zur Peakverbreiterung, wodurch aus der Berechnung der Kristallitgröße kleinere Größen als aus den elektronenmikroskopischen Bildern erhalten werden. ^[127]

Die magnetischen Eigenschaften der hydrophobisierten Eisenoxidpartikel werden in Abschnitt 5.1.3.1 abgehandelt.

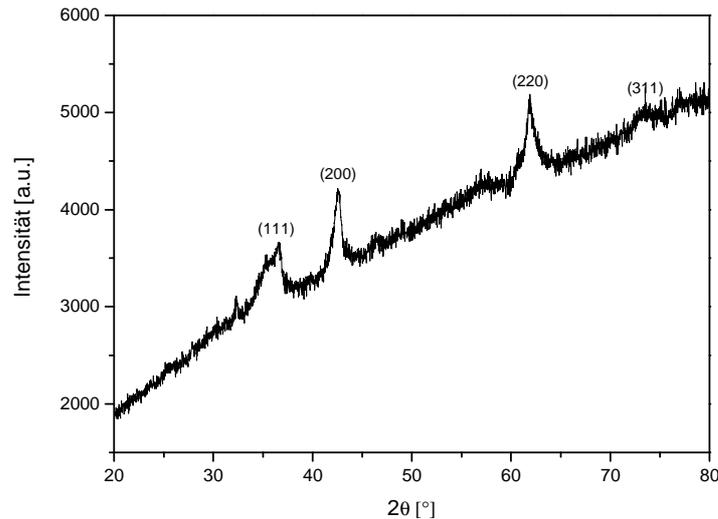


Abb. 21: XRD-Diffraktogramm der hydrophobisierten Eisenoxidpartikel.

5.1.2 Synthese von 10 nm Magnetit-Nanopartikeln

Ziel der Synthese ist die Herstellung von monodispersen, superparamagnetischen Magnetitpartikeln mit 10 nm Durchmesser, die sich auf Grund ihrer Ölsäurebeschichtung in einem organischen Lösungsmittel redispersieren lassen. Von allen Eisenoxiden zeigt Magnetit die höchste Sättigungsmagnetisierung, was auch für die spätere Anwendung wichtig ist.

In Abb. 22 sind TEM-Aufnahmen der hydrophobisierten Magnetitpartikel zu sehen. Die Teilchengröße beträgt 10 nm bei monodisperser Größenverteilung. Abb. 5c zeigt die Magnetitpartikel in Hochauflösung. Die durch die Partikel durchlaufenden Gitterebenen zeigen, dass es sich hierbei um monokristalline Partikel handelt.

In Abb. 23 ist das Röntgendiffraktogramm zu sehen. Bei dem synthetisierten Eisenoxid handelt es sich um Magnetit, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich auch um Maghemit handelt, da sich die Peaks dieser zwei Eisenoxide im Röntgendiffraktogramm nur minimal unterscheiden.

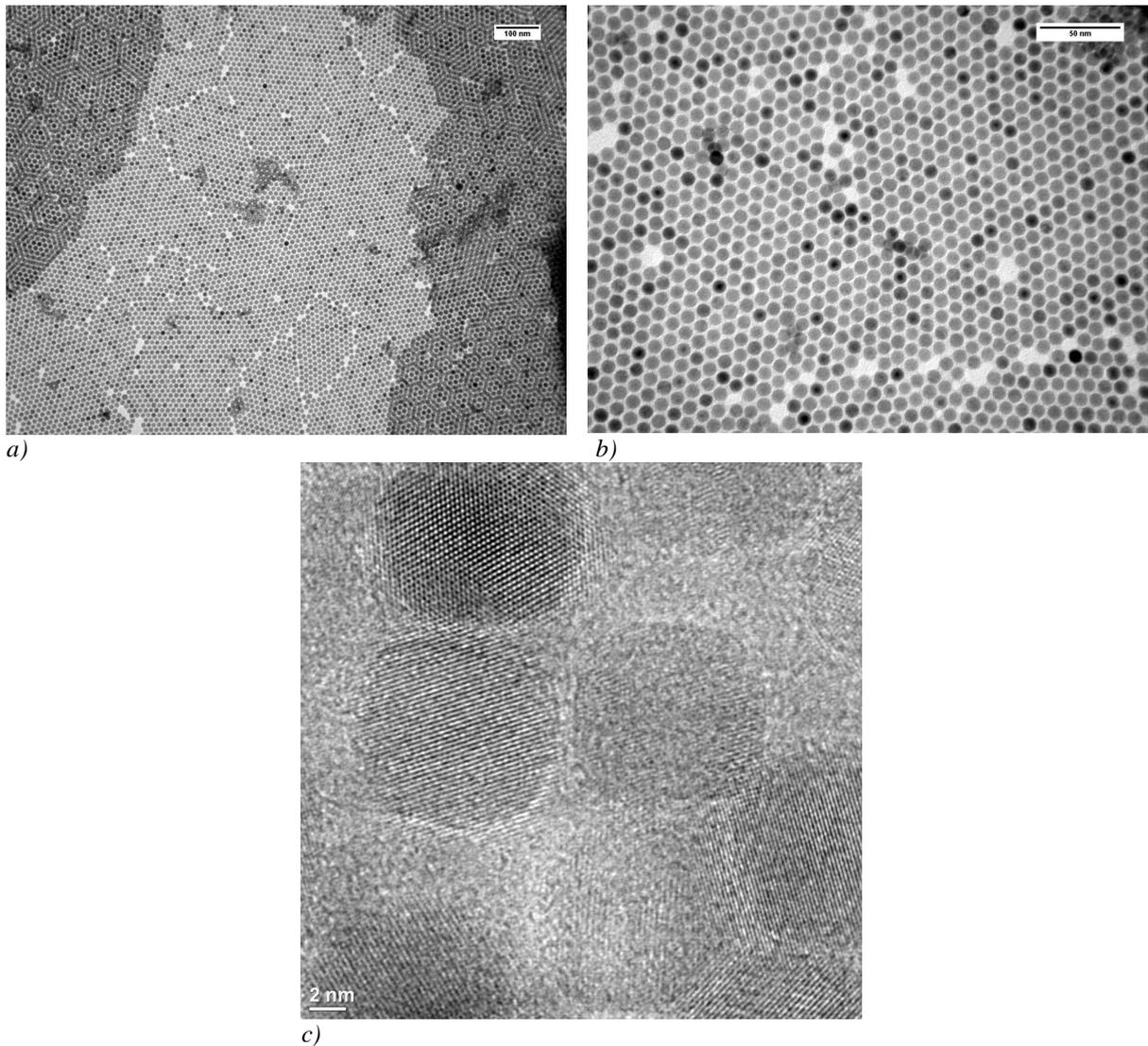


Abb. 22: *Hydrophobisierte Magnetitpartikel mit 10 nm Durchmesser bei unterschiedlichen Vergrößerungen (a+b) und Hochauflösung (c).*

Die Kristallitgröße der Magnetitpartikel wurde durch die Scherrer-Gleichung berechnet (siehe Abschnitt 3.7). Sie beträgt 10 nm und stimmt mit den elektronenmikroskopischen Aufnahmen überein. Zusammen mit der hochauflösenden TEM-Aufnahme bestätigt dies, dass es sich um monokristalline Teilchen handelt. Die magnetischen Eigenschaften der Magnetitpartikel werden in Abschnitt 5.1.3.2 diskutiert.

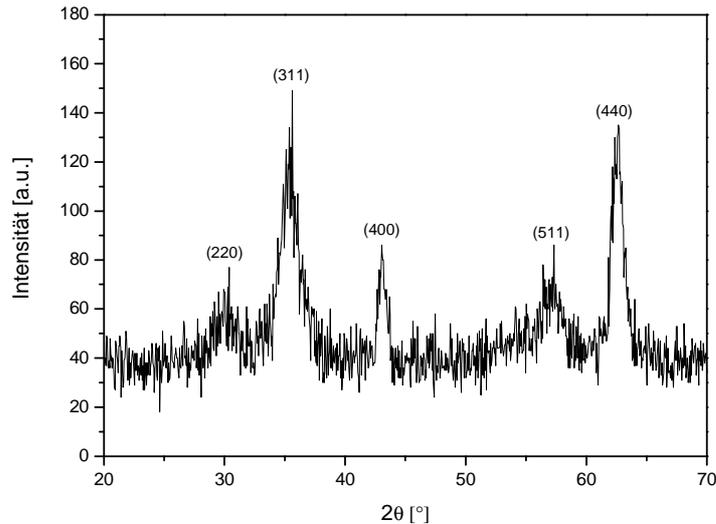


Abb. 23: Röntgendiffraktogramm der hydrophobisierten Magnetitpartikel.

5.1.3 Herstellung von magnetischen, fluoreszierenden Poly(L-lactid)-Nanopartikeln

5.1.3.1 Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikel in PLLA

Verschiedene Mengen an hydrophobisierten Eisenoxidpartikeln und PMI wurden mit Hilfe der Miniemulsion und Lösungsmittelverdampfungstechnik in PLLA verkapselt.

Der Einfluss unterschiedlicher Ultraschallzeiten auf die Homogenität der Verkapselung sowie auf die Teilchengröße und Verkapselungseffizienz wurde untersucht. Hierfür wurden die Miniemulsionen mit 3, 6 und 10 min Ultraschall hergestellt, wobei die Menge an Eisenoxid konstant gehalten wurde. Die Daten der Charakterisierung sind in Tab. 13 zusammengefasst. Eine längere Ultraschalldauer führt zu geringfügig kleineren Kompositpartikeln, allerdings mit breiterer Teilchengrößenverteilung.

PLLA-Partikel, die mit 3 min Ultraschalldauer hergestellt wurden, besitzen eine durchschnittliche Teilchengröße von ungefähr 120 nm. Die Partikelgröße wird von der Menge an verkapseltem Eisenoxid nicht beeinflusst. Mit einem Polydispersitätsindex (PDI) von etwa 0,1 besitzen die Partikel eine enge Teilchengrößenverteilung. Nur Probe MU119-6, welche mit 300 mg an Eisenoxid hergestellt wurde, zeigt im Vergleich zu den restlichen Proben eine breitere Teilchengrößenverteilung.

Tab.13: Charakterisierung der PLLA-Partikel mit verkapseltem Eisenoxid.

Probenbezeichnung	eingesetztes hydrophob. Eisenoxid [Gew.-%] ^[a]	Ultraschalldauer [min]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Menge an PMI [mg/g _{Feststoff}] ^[c]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Eisenoxid [Gew.-%] ^[d]
MU111-1	0	3	121	0,11	0,49	-
MU119-0	6,7	3	120	0,10	0,45	56,5
MU119-1	20	3	118	0,11	0,30	74,8
MU119-2		6	115	0,13	0,25	82,6
MU119-3		10	107	0,14	0,41	76,0
MU119-5	50	3	121	0,11	0,28	84,2
MU119-6	100	3	121	0,15	0,23	83,4

[a] Bezogen auf die Menge an verwendetem PLLA. Probe MU119-6 wurde somit zu gleichen Teilen aus PLLA und hydrophobisiertem Eisenoxid hergestellt.

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Die Menge an verkapseltem PMI wurde mit UV/Vis-Messungen bestimmt.

[d] Die Verkapselungseffizienz an Eisenoxid wurde mittels ICP-OES bestimmt.

Die Reduktion des Molekulargewichtes von PLLA durch Ultraschall wurde mittels Gelpermeationschromatographie untersucht. Hierfür wurden Dispersionen analog zu den Proben MU119-1 bis 3 ohne Eisenoxid und PMI hergestellt und anschließend das Molekulargewicht mittels GPC in Chloroform bestimmt (siehe Abb. 24). Zu Beginn (0 min Ultraschall) besitzt PLLA ein Molekulargewicht (M_w) von 145000 g/mol welches sich nach 10 min Ultraschall und Erhitzen über Nacht bei 40 °C auf 89100 g/mol verringert. M_n verringert sich von 66500 g/mol auf 26900 g/mol. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich durch Ultraschallbehandlung das Molekulargewicht von PLLA reduziert. ^[129] Eine längere Ultraschalldauer verringert das Molekulargewicht von PLLA, wodurch sich die Viskosität der organischen Phase verringert, nach dem Schallen somit kleinere Tröpfchen und schließlich nach dem Verdampfen von Chloroform kleinere Partikel erhalten werden.

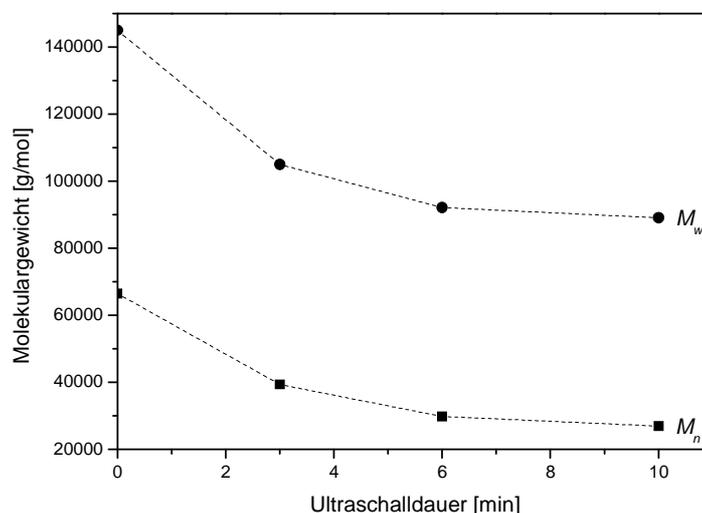


Abb. 24: Änderung des Molekulargewichtes von PLLA nach unterschiedlichen Ultraschallzeiten.

Der Gehalt an magnetischen Partikeln in der PLLA-Matrix wurde nach Abtrennung des nicht verkapselten Eisenoxides mit Hilfe von ICP-OES bestimmt. MU119-0 mit der geringsten Menge an eingesetztem Eisenoxid (6,7 Gew.-%) zeigt mit ca. 57 Gew.-% (bezogen auf die eingesetzte Menge an Eisenoxid) die geringste Verkapselungseffizienz. Bei den restlichen Proben, auch bei Probe MU119-6 bei der PLLA und Eisenoxid im Verhältnis 1:1 verwendet wurde, konnten etwa 80 Gew.-% des eingesetzten Eisenoxides in der Polymermatrix verkapselt werden.

Die Menge an verkapseltem Fluoreszenzfarbstoff in der Polymerhülle wurde aus UV/Vis-Messungen berechnet. Hierfür wurde zuerst das nicht verkapselte PMI abgetrennt, die Partikel getrocknet, das Eisenoxid zersetzt und abgetrennt und anschließend das Polymer in Chloroform gelöst. (Details siehe experimenteller Teil (Abschnitt 4.1.2)) Die Menge an PMI in den Partikeln beträgt zwischen 0,49 und 0,23 mg/g_{Feststoff}. Mit steigender Menge an verkapseltem Eisenoxid verringert sich die Menge an PMI (mg/g_{Feststoff}) in den magnetischen Polymerpartikeln, da die Menge an PMI und Polymer konstant gehalten wurde und nur die Menge an eingesetztem Eisenoxid variiert wurde. Berechnet man daraus die Verkapselungseffizienz, werden Werte zwischen 48 und 81 Gew.-% erreicht.

Die Homogenität der Eisenoxidpartikelverkapselung zwischen den Polymerpartikeln wurde mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifugation im Dichtegradienten untersucht (siehe Abb. 25). Hierzu wurden vier verschieden konzentrierte Zuckerlösungen mit unterschiedlicher Dichte übereinander geschichtet. Von oben nach unten: 50%ige ($\rho = 1,17 \text{ g/cm}^3$), 65%ige ($\rho = 1,22 \text{ g/cm}^3$), 85%ige ($\rho = 1,29 \text{ g/cm}^3$) und konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,34 \text{ g/cm}^3$). Im 1. Röhrchen befinden sich PLLA-Partikel ohne Eisenoxid (MU111-1, Dichte $1,25 \text{ g/cm}^3$). Sie zeigen nach der Zentrifugation eine dünne Schicht zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von $1,22$ und $1,29 \text{ g/cm}^3$, die auf Grund des verkapselten Farbstoffes PMI gelb erscheint. Im 2. Röhrchen wurde Probe MU119-0 aufgetragen, hergestellt mit 20 mg an hydrophobisiertem Eisenoxid (6.7 Gew.-% bezogen auf PLLA). Eine etwas breitere braune Schicht zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von $1,22$ und $1,29 \text{ g/cm}^3$ ist zu erkennen, welche sich aber leicht unterhalb der Schicht von reinen PLLA-Partikel befindet, da sich durch die Verkapselung von hydrophobisiertem Eisenoxid die Dichte der Partikel erhöht. Die Röhrchen 3, 4 und 5 beinhalten die magnetische PLLA-Partikel MU119-1 bis -3, die mit unterschiedlichen Ultraschallzeiten hergestellt wurden, wobei die Menge an hydrophobisiertem Eisenoxid konstant bei 60 mg (entspricht 20 Gew.-% bezogen auf die eingesetzte Menge an PLLA) gehalten wurde. Die Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit $1,22$ und $1,29 \text{ g/cm}^3$ ist dunkler als bei der Probe mit

geringerem Eisenoxidgehalt (MU119-0), und die Partikel sind zusätzlich in der gesamten Zuckerphase mit einer Dichte von $1,29 \text{ g/cm}^3$ verteilt. Mit steigender Menge an verkapseltem Eisenoxid erhöht sich die Dichte der Kompositpartikel. Eine längere Ultraschalldauer zeigt aber keinen Einfluss auf die Homogenität der Verkapselung. In den Röhren 6 und 7 befinden sich die PLLA-Partikel hergestellt mit 150 und 300 mg an hydrophobisiertem Eisenoxid (50 und 100 Gew.-% bezogen auf die Menge an eingesetztem PLLA). In beiden Proben ist die Schicht an der Grenzfläche der Zuckerlösungen mit einer Dichte von $1,22$ und $1,29 \text{ g/cm}^3$ weniger intensiv ausgeprägt als bei den vorherigen Proben. Die Zuckerlösung mit einer Dichte von $1,29 \text{ g/cm}^3$ ist dunkler. Eine weitere Schicht mit magnetischen PLLA-Partikeln kann an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von $1,29$ und $1,34 \text{ g/cm}^3$ beobachtet werden, und die magnetischen PLLA-Partikel befinden sich in der Zuckerlösung mit $1,34 \text{ g/cm}^3$. Zusätzlich kann am Boden der zwei Röhren Niederschlag beobachtet werden, der vermutlich durch magnetische PLLA-Partikel mit einer Dichte über $1,34 \text{ g/cm}^3$ verursacht wird. Eine längere Ultraschalldauer hat keinen Einfluss auf die Verteilung an Eisenoxid zwischen den PLLA-Partikeln. Außerdem kann beobachtet werden, dass mit steigender Menge an eingesetztem hydrophobisiertem Eisenoxid, die Dichte der Kompositpartikel erhöht wird und die Verteilung der magnetischen Partikeln zwischen den Polymerteilchen heterogener wird.



Abb. 25: Präparative Ultrazentrifugation im Zucker Dichtegradienten von PLLA-Partikeln mit verkapselten hydrophobisierten Eisenoxidnanopartikeln: Gew.-% Angaben geben die eingesetzten Mengen an hydrophobisierten Eisenoxidpartikeln im Verhältnis zu PLLA an.

Die Verteilung der magnetischen Partikel innerhalb der Polymermatrix wurde mittels TEM untersucht. PLLA-Partikel mit unterschiedlichen Mengen an verkapseltem Eisenoxid sind in Abb. 26 zu sehen. Je mehr Eisenoxidpartikel für die Präparation der magnetischen PLLA-Partikel verwendet wurde, desto höher ist auch die Beladung der Teilchen. Bei den Proben MU119-0 (6.7 Gew.-%) und MU119-6 (100 Gew.-%) befindet sich das Eisenoxid hauptsächlich am Rand der Partikel, während es bei den Proben MU119-1 (20 Gew.-%) und MU119-5 (50 Gew.-%) besser in der Polymermatrix verteilt ist.

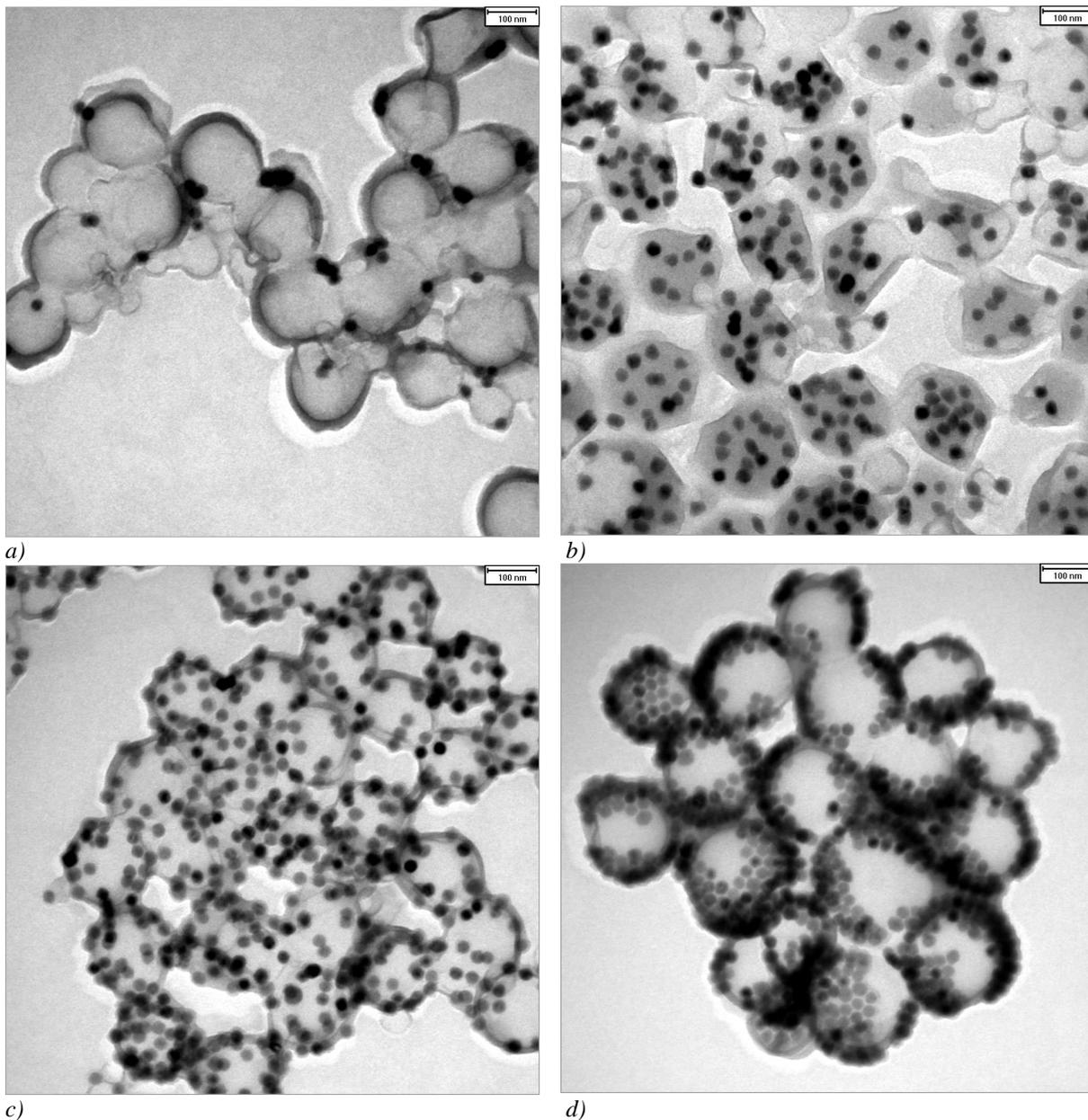


Abb. 26: TEM-Aufnahmen von PLLA-Partikeln mit unterschiedlichen Mengen an verkapselten Eisenoxidpartikeln. Gew.-% Angaben geben die eingesetzten Mengen an hydrophobisierten Eisenoxidpartikeln im Verhältnis zu PLLA an: a) MU119-0 (6.7 Gew.-%), b) MU119-1 (20 Gew.-%), c) MU119-5 (50 Gew.-%), d) MU119-6 (100 Gew.-%).

In Abb. 27 sind REM-Aufnahmen von Probe MU119-5 zu sehen, wobei erkannt werden kann, dass sich das Eisenoxid auch am Rand der Partikel befindet. Die Eisenoxidnanopartikel sind mit Ölsäure hydrophobisiert und sollten somit keine Triebkraft in Richtung Wasserphase zeigen. Bei Poly(L-lactid) handelt es sich um ein bioabbaubares Polymer, bei dem der Abbau durch Hydrolyse der Esterbindung statt findet. Wie bereits in Abb. 24 zu sehen ist, verringert sich das Molekulargewicht von PLLA unter Einwirkung von Ultraschall. Die Spaltung der Polymerketten findet vermutlich an den Esterbindungen statt, wodurch Carboxylgruppen entstehen. Die Carboxylgruppen von PLLA haben eine Tendenz, sich an der Grenzfläche zu Wasser aufzuhalten und können eventuell die Carboxylgruppen der Ölsäure auf der Oberfläche der Eisenoxidpartikel verdrängen, was erklären würde, warum sich die hydrophobisierten Eisenoxidpartikel am Rand der Polymerpartikel befinden.

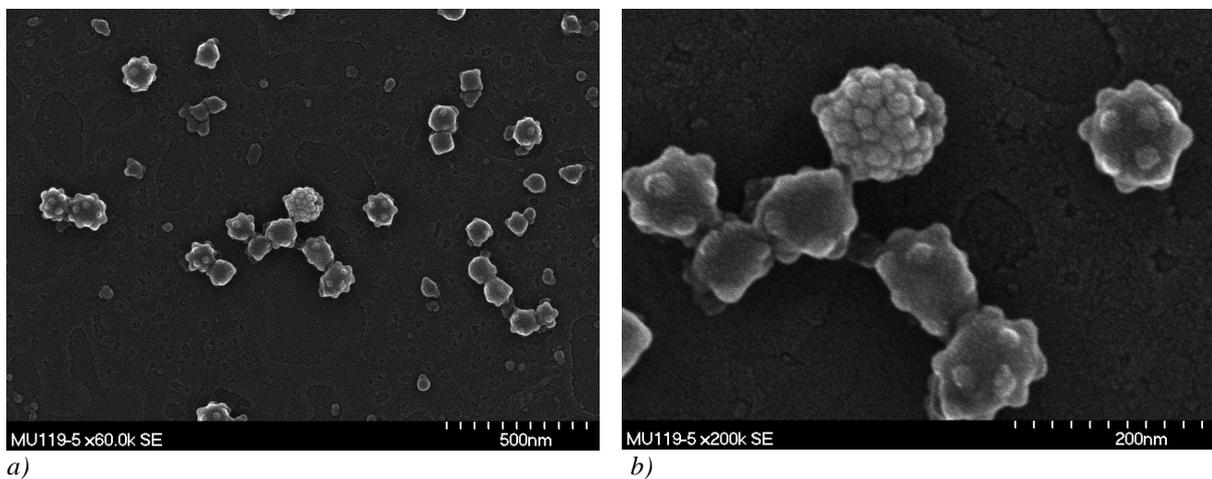


Abb. 27: REM-Aufnahmen von PLLA-Partikeln mit verkapselten Eisenoxidpartikeln. MU119-5 (50 Gew.-% an hydrophobisiertem Eisenoxid bezogen auf die eingesetzte Menge an PLLA).

Die magnetischen Eigenschaften der Eisenoxidpartikel sowie der magnetischen PLLA-Partikel, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Ultraschallzeiten, wurde mit Hilfe von VSM bei Raumtemperatur charakterisiert (siehe Abb. 28). Alle Proben zeigen superparamagnetisches Verhalten, weder Remanenz noch Hysterese werden beobachtet. Die magnetischen Partikel besitzen somit keine Magnetisierung ohne ein äußeres angelegtes Magnetfeld. Die Sättigungsmagnetisierung der Eisenoxidpartikel beträgt $26 \text{ emu/g}_{\text{FeO}}$. Durch die Verkapselung in eine Polymerhülle oder unterschiedliche Ultraschallzeiten verringert sich die Sättigungsmagnetisierung der Eisenoxidpartikel nur minimal. Eine Verringerung der Sättigungsmagnetisierung um ca. 50%, wie sie bei der Verkapselung von Magnetit in Polystyrol durch Polymerisation von Styrol auftritt, wird durch Verwendung der Lösungsmittelverdampfungs-^[54]technik nicht beobachtet. Höchstwahrscheinlich wird bei der

Verkapselung in Polystyrol die Sättigungsmagnetisierung durch die freien Radikale, die beim Zerfall des Initiators entstehen, verringert. ^[130] Die magnetischen Eigenschaften der Eisenoxidpartikel im verkapselten Zustand ändern sich nicht, was zeigt, dass sie auch in der PLLA-Matrix nicht agglomerieren und durch die Ölsäureschicht auf der Oberfläche weiterhin getrennt voneinander vorliegen.

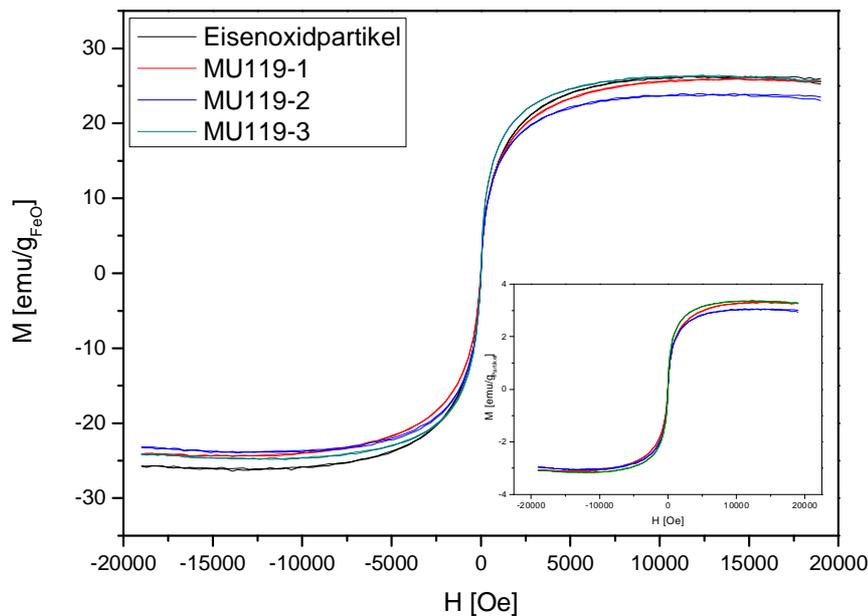
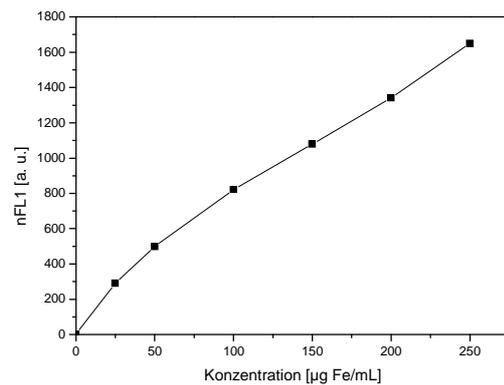
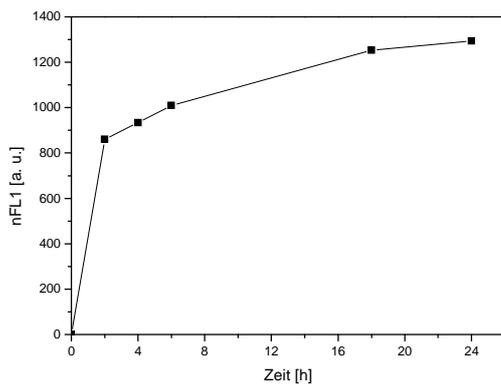


Abb. 28: VSM-Messungen der Eisenoxidpartikel und der magnetischen PLLA-Proben MU119-1 bis -3, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher langer Ultraschalldauer.

Biomedizinische Applikation der magnetischen PLLA-Partikel

Zellversuche mit mesenchymalen Stammzellen (MSC) und Experimente im Magnetresonanztomographen wurden von Frau Gerlinde Schmidtke-Schrezenmeier im Rahmen ihrer Dissertation durchgeführt. ^[131] Ziel dabei ist die Untersuchung der Zellaufnahme und der Einfluss der Partikel auf die Viabilität und Differenzierungsfähigkeit der MSCs. Des Weiteren wird untersucht, ob sich die Partikel als MRT-Kontrastmittel eignen. Verwendet wurde hierfür die Probe MU119-5. Durch Messungen im FACS (fluorescence activated cell sorter) kann die Aufnahme der fluoreszierenden, magnetischen PLLA-Partikel in die MSCs quantitativ nachgewiesen werden. Die Aufnahme in die MSCs erfolgt sehr schnell. Von den Partikeln, die innerhalb von 24 h aufgenommen werden, werden innerhalb der ersten 2 h bereits 70% aufgenommen (siehe Abb. 29). Eine Sättigung der Partikelaufnahme in den Zellen konnte auch mit steigender Partikelmenge nicht festgestellt werden.

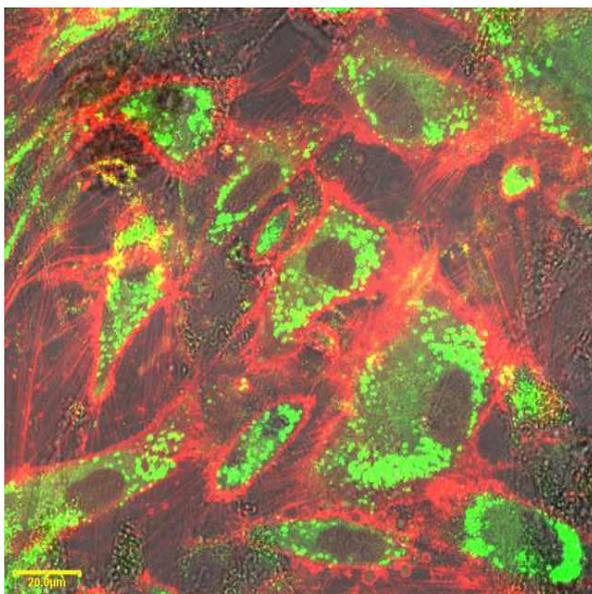


a)

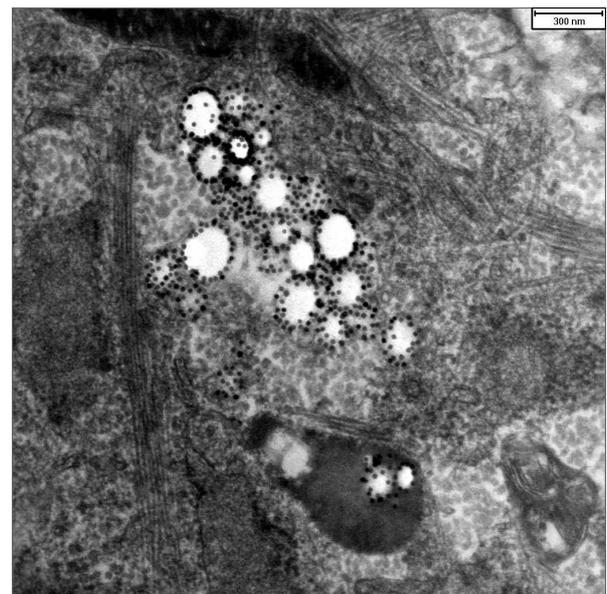
b)

Abb. 29: FACS-Messungen von MSCs, die mit Probe MU119-5 markiert wurden: a) Normalisierte relative Fluoreszenzintensität der MSCs (IKT14 p5) nach 2, 4, 6, 18 und 24 h Inkubationszeit. b) Normalisierte relative Fluoreszenzintensität der MSCs (Sark02 p8) nach jeweils 24 h Inkubationszeit mit steigender Partikelmenge. Die Konzentrationsangabe erfolgt in $\mu\text{g Fe}$ pro mL Medium.

Die erfolgreiche Zellaufnahme der PLLA-Partikel kann auch mittels cLSM nachgewiesen werden (siehe Abb. 30a). Die Zellmembran der MSCs wurde mit dem Farbstoff CellMaskTM Orange eingefärbt und erscheint rot, die PLLA-Partikel fluoreszieren auf Grund des Fluoreszenzfarbstoffes PMI grün. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Partikel im Inneren der Zellen befinden und sich nicht nur an die Oberfläche der Zellen anlagern. Abb. 30b zeigt eine TEM-Aufnahme der PLLA-Partikel in einer MSC. PLLA erscheint hell, während die Eisenoxidpartikel als dunkle Punkte zu erkennen sind.



a)



b)

Abb. 30: a) cLSM-Aufnahme von mesenchymalen Stammzellen nach Partikel Aufnahme von MU119-5 b) TEM-Aufnahme der magnetischen PLLA-Partikel (MU119-5) in einer MSC.

Dass die aufgenommenen magnetischen PLLA-Partikel zu keiner Beeinträchtigung der Viabilität der MSCs führen, konnte direkt nach der Inkubation und 144 h danach mittels 7-AAD Kontrastierung nachgewiesen werden. Sowohl die Differenzierungsfähigkeit der MSCs als auch der Phänotyp werden durch die Partikelaufnahme nicht verändert.

In den MRT-Experimenten werden die magnetischen Eigenschaften der Eisenoxidpartikel in der PLLA-Matrix ausgenutzt (siehe Abb. 31). MSCs, markiert mit den magnetischen PLLA-Partikeln, zeigen eine Änderung des MR-Signales. Hierbei können, auch 96 h nach Partikelentfernung, 200000 und 50000 Zellen/mL in einem Agarosephantom mithilfe eines 3T MRT-Scanners deutlich von den Negativkontrollen unterschieden werden. Die markierten MSCs können auch in vivo in einer Ratte detektiert werden. Sie sind in Abb. 31d als dunkler Bereich (im roten Ring) zu erkennen.

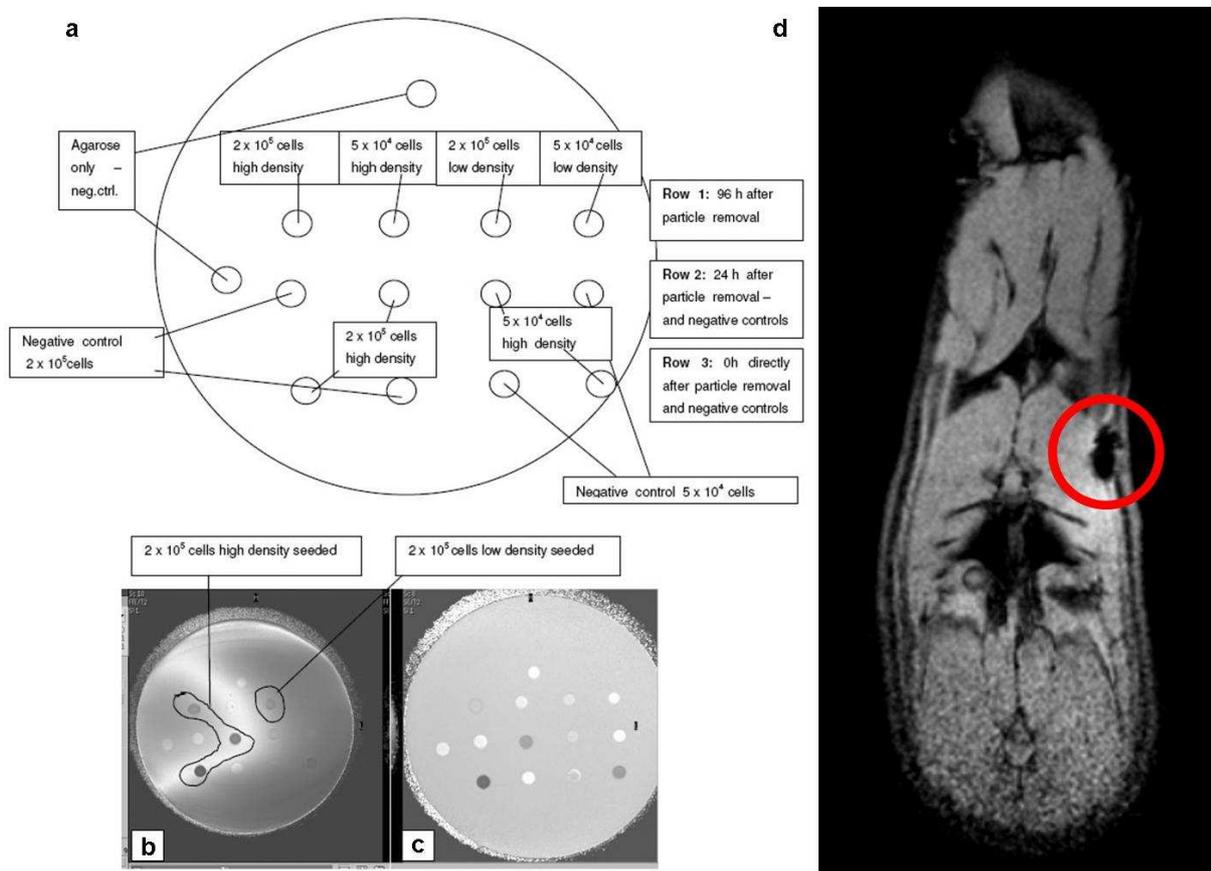


Abb. 31: MRT-Aufnahmen von MSCs markiert mit magnetischen PLLA-Partikeln (MU119-5): a) Anordnung der Proben im Agarosephantom, b) T_2^* -Auflösung 0,25 mm, c) T_2 -Auflösung 0,5 mm, d) implantiert in eine Ratte.

Die hydrophobisierten Eisenoxidpartikel mit 25 nm im Durchmesser und der Fluoreszenzfarbstoff PMI können erfolgreich mit der Miniemulsion- und Lösungsmittelverdampfungstechnik in PLLA verkapselt werden. Zusätzlich konnte mit in vitro und in vivo Experimenten gezeigt werden, dass sich die Partikel als Kontrastmittel für

die MRT eignen. Die Sättigungsmagnetisierung der Eisenoxidpartikel erreicht aber noch nicht das Niveau, welches mit Magnetitpartikeln möglich wäre. Im nächsten Abschnitt wird daher die Verkapselung von 10 nm Magnetit mit besseren magnetischen Eigenschaften in PLLA beschrieben.

5.1.3.2 Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikel in PLLA

Hydrophobisierte Magnetitpartikel (10 nm) und der Fluoreszenzfarbstoff PMI wurden mit Hilfe der Miniemulsion und Lösungsmittelverdampfungstechnik mit PLLA verkapselt. Die Daten der Charakterisierung sind in Tab. 14 zusammengefasst. Bei Verwendung von 6,7 Gew.-% an Magnetit beträgt die Teilchengröße 131 nm. Mit steigender Menge an eingesetztem Magnetit werden die Teilchen größer, bis schließlich bei Verwendung von 150 Gew.-% an Magnetit Partikel mit 181 nm erhalten werden. Die Partikelgrößenverteilung erhöht sich mit zunehmender Menge an verkapseltem Magnetit ebenfalls von 0,08 auf 0,17. Die Verwendung von mehr Magnetitpartikeln erhöht die Viskosität der organischen Phase, wodurch nach dem Schallen größere Tröpfchen und nach dem Verdampfen von Chloroform schließlich größere Partikel erhalten werden. Durch die steigende Viskosität der organischen Phase mit zunehmender Menge an Magnetit reicht vermutlich der Energieeintrag des Ultraschallstabes nicht mehr aus, um Tröpfchen mit einer einheitlichen Größenverteilung herzustellen, wodurch sich der Polydispersitätsindex (PDI) erhöht.

Tab. 14: Charakterisierung der PLLA-Partikel mit verkapseltem Magnetit.

Probenbezeichnung	eingesetztes hydrophob. Magnetit [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Menge an PMI [mg/g _{Feststoff}] ^[c]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Magnetit [Gew.-%] ^[d]
MU139-0	6,7	131	0,08	0,62	>99
MU139-1	20	137	0,12	0,54	85,7
MU139-2	50	142	0,09	0,42	82,1
MU139-3	100	155	0,16	0,29	90,6
MU139-4	150	181	0,17	0,22	87,0

[a] Bezogen auf die Menge an verwendetem PLLA. Probe MU139-3 wurde somit zu gleichen Teilen aus PLLA und hydrophobisiertem Magnetit hergestellt.

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Die Menge an verkapseltem PMI wurde mit UV/Vis-Messungen bestimmt.

[d] Die Verkapselungseffizienz an Magnetit wurde mittels ICP-OES bestimmt.

Die Verkapselungseffizienz der hydrophobisierten Magnetitpartikel in der Polymermatrix wurde mittels ICP-OES bestimmt. Bei Probe MU139-0 mit der geringsten Menge an eingesetztem Magnetit konnten nahezu alle Eisenoxidpartikel verkapselt werden. Die restlichen Proben zeigen, unabhängig von der eingesetzten Menge an Magnetit, eine Verkapselungseffizienz zwischen 82 und 91 Gew.-%.

Die Menge an verkapseltem Fluoreszenzfarbstoff PMI in der Polymermatrix wurde mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie bestimmt. Sie beträgt zwischen 0,62 und 0,22 mg/g_{Feststoff}. Berechnet man daraus die Verkapselungseffizienz, werden Werte zwischen 74 und 89 Gew.-% erhalten, wobei sich die Verkapselungseffizienz an PMI mit steigender Menge an eingesetztem Magnetit leicht verringert.

In Abb. 32 sind TEM-Aufnahmen der magnetischen PLLA-Partikel zu sehen. Je mehr Magnetitpartikel eingesetzt wurden, desto höher ist auch die Beladung der Polymerteilchen. Wie auch schon bei der Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln beobachtet werden konnte, befinden sich die Magnetitteilchen überwiegend am Rand der Polymermatrix.

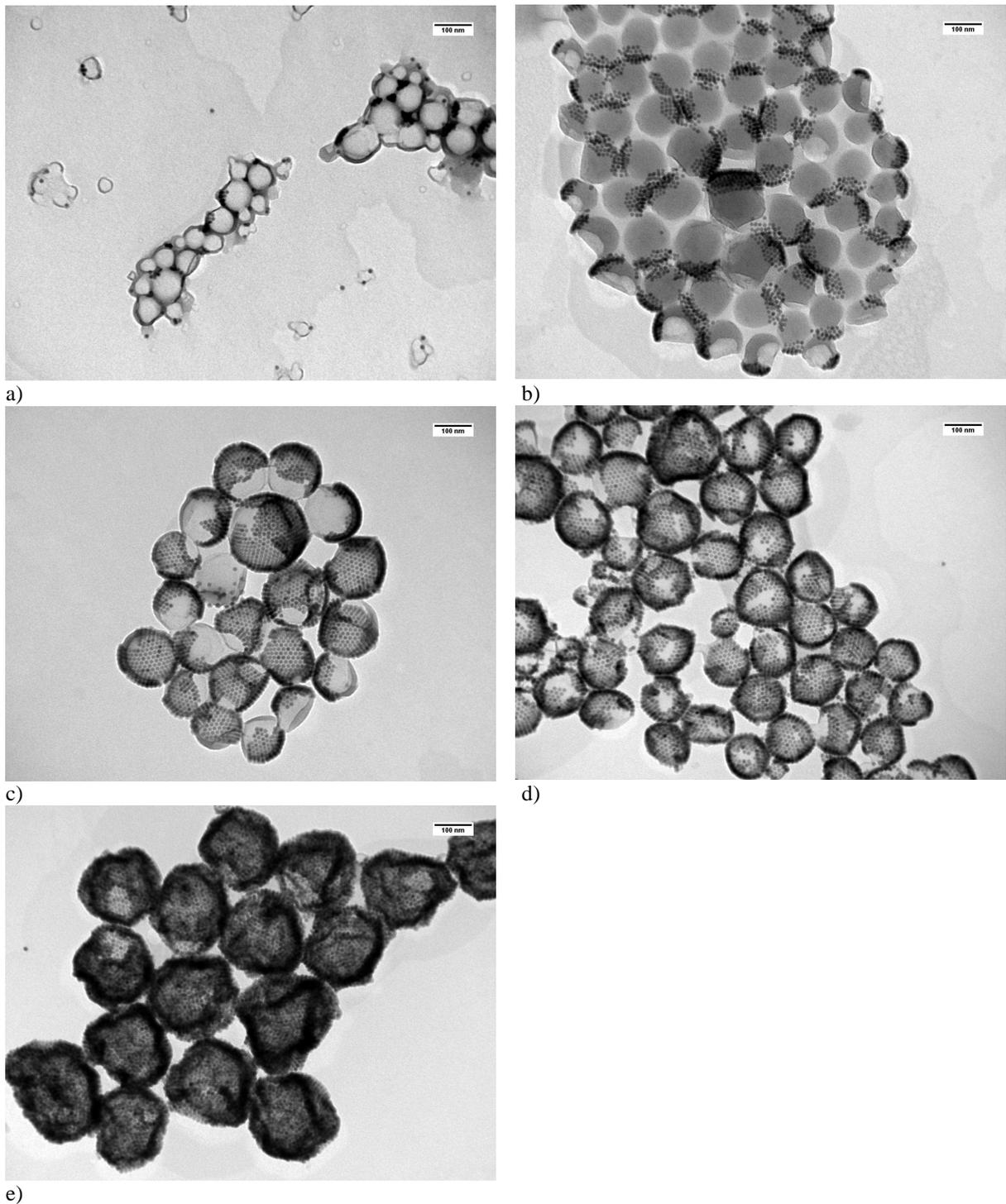


Abb. 32: TEM-Aufnahmen von PLLA-Partikeln mit unterschiedlichen Mengen an verkapselten Magnetit. Gew.-% Angaben geben die eingesetzten Mengen an hydrophobisierten Magnetitpartikeln im Verhältnis zu PLLA an: a) MU139-0 (6,7 Gew.-%), b) MU139-1 (20 Gew.-%), c) MU139-2 (50 Gew.-%), d) MU139-3 (100 Gew.-%), e) MU139-4 (150 Gew.-%).

In Abb. 33 sind REM-Aufnahmen der Proben MU139-1 und MU139-4 zu sehen. Die Magnetitpartikel befinden sich auch am Rand der Polymerteilchen, was auch schon bei der Verkapselung von Eisenoxidpartikeln mit 25 nm Durchmesser beobachtet werden konnte.

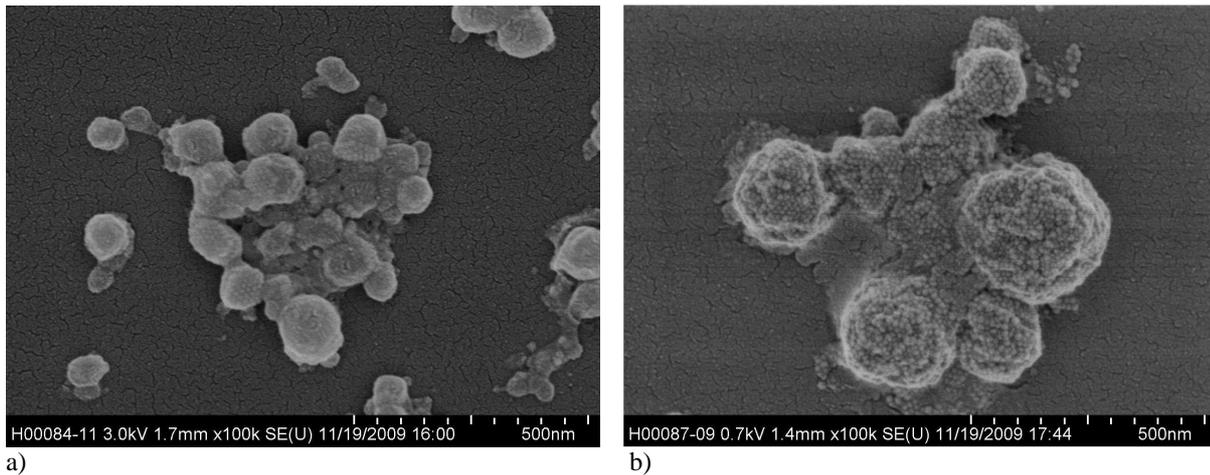


Abb. 33: REM-Aufnahmen von PLLA-Partikeln mit verkapseltem Magnetit. Die Gew.-% Angaben geben die eingesetzten Mengen an hydrophobisierten Magnetitpartikeln im Verhältnis zu PLLA an: a) MU139-1 (20 Gew.-%), b) MU139-4 (150 Gew.-%).

Die magnetischen Eigenschaften der Magnetitpartikel sowie der magnetischen PLLA-Partikel wurde mit Hilfe von VSM bei Raumtemperatur bestimmt. Alle Proben zeigen superparamagnetisches Verhalten, sie besitzen somit ohne äußeres Magnetfeld keine Magnetisierung (siehe Abb. 34).

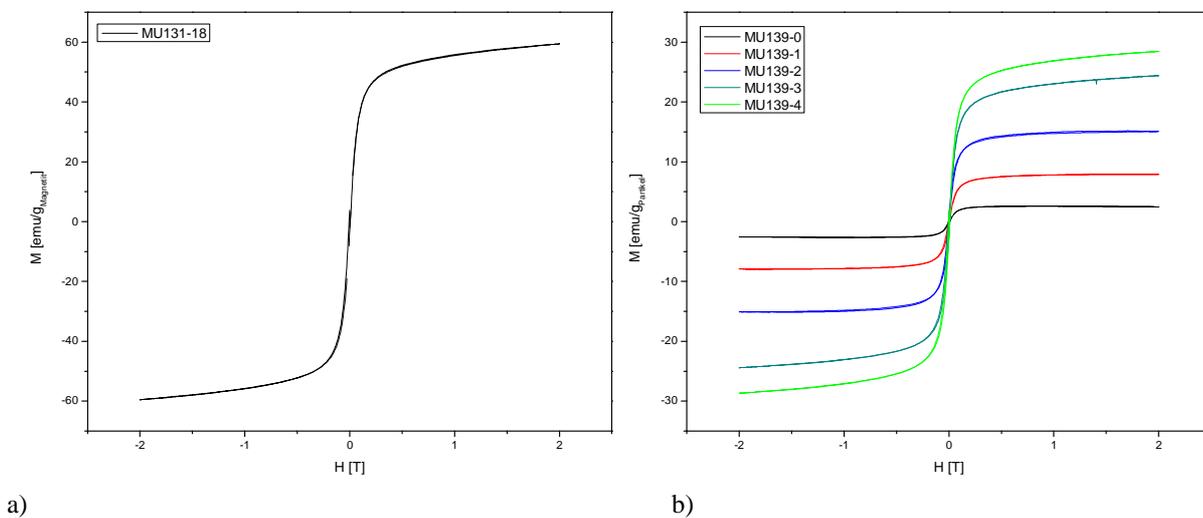


Abb. 34: VSM-Messungen: a) hydrophobisierte Magnetitpartikel, b) PLLA-Partikel mit unterschiedlichen Mengen an verkapseltem Magnetit.

Die Sättigungsmagnetisierung der Magnetitpartikel bei 2 T beträgt $60 \text{ emu/g}_{\text{Magnetit}}$ und befindet sich somit unterhalb des Literaturwertes für Bulk-Magnetit, welcher 89 emu/g beträgt.^[53] Bei der Verkapselung der ölsäurebeschichteten Magnetitpartikel in Poly(L-lactid) treten keine Änderungen der magnetischen Eigenschaften auf, im Gegensatz zur Verkapselung von Magnetit in Polystyrol durch radikalische Polymerisation von Styrol. Hierbei konnte eine Verringerung der Sättigungsmagnetisierung um ca. 50% beobachtet

werden. ^[54] Die Bildung von freien Radikalen beim Zerfall des Azoinitiators ist vermutlich für die Reduktion der Sättigungsmagnetisierung verantwortlich. ^[130]

Auch die 10 nm Magnetitpartikel können erfolgreich mit einer hohen Verkapselungseffizienz in PLLA verkapselt werden. Sie sind superparamagnetisch und zeigen eine höhere Sättigungsmagnetisierung als die 25 nm Eisenoxidpartikel.

5.2 Carboxyl-, amino- und PEG-funktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel

Ziel ist die Synthese von PLLA-basierten Nanopartikeln, die eine definierte Anzahl an funktionellen Gruppen auf der Oberfläche besitzen. Funktionalisiertes PLLA lässt sich nur unter hohem Aufwand herstellen, weswegen ein anderer Syntheseansatz verfolgt wird. Ein carboxy-, amino- oder PEG-funktionalisiertes Monomer wird mit Styrol copolymerisiert und dieses Polymer wird zusammen mit PLLA zur Präparation der Partikel verwendet. Entweder erfolgt die Synthese des Copolymers in Gegenwart von PLLA in den Miniemulsionströpfchen oder es wird ein zuvor separat hergestelltes Copolymer verwendet.

Kompositpartikel, bestehend aus Poly(L-lactid) (PLLA) und Poly(methacrylsäure-*co*-styrol) (P(MAA-*co*-St)), PLLA und Poly(2-aminoethylmethacrylat-*co*-styrol) (P(AEMH-*co*-St)) oder PLLA und Poly((polyethylenglycol)methylethermethacrylat-*co*-styrol) (P(PEG-*co*-St)) wurden über eine Kombination aus freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik in Miniemulsion hergestellt. Zwei verschiedene Präparationsrouten wurden angewandt um die Partikel bezüglich Größe, Morphologie und Anzahl der funktionellen Gruppen zu vergleichen. In der ersten Route wurde die Copolymerisation von Styrol und dem funktionalisierten Monomer in Gegenwart von PLLA in den Miniemulsionschloroformtröpfchen durchgeführt. In der zweiten Route wurden beim emulgierenden Schritt bereits zwei vorgefertigte Polymere verwendet, z. B. PLLA und ein zuvor separat synthetisiertes P(MAA-*co*-St). Bei beiden Präparationsrouten wurde das organische Lösungsmittel durch Erhitzen aus den Miniemulsionströpfchen verdampft, wobei die Polymere in den Tröpfchen gefällt werden und sich Kompositpartikel bilden. Art und Anzahl an funktionellen Gruppen auf der Oberfläche von Partikeln verändern die Zellaufnahme. Zusätzlich ermöglichen sie eine spätere Anbindung von Aminosäuren, Proteinen etc., wodurch eine selektive Aufnahme von bestimmten Zelltypen erreicht werden kann. Durch PEG-Gruppen auf der Oberfläche der Partikel kann die Adsorption von Proteinen verhindert werden. Dadurch umgehen die Partikel der Erkennung durch die Makrophagen, womit die Verweildauer im Blutkreislauf erhöht wird.

5.2.1 Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

Die carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel wurden unter Verwendung einer Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik synthetisiert. Eine schematische Darstellung des Herstellungsprozesses ist in Abb. 35 zu sehen.

Zur Erzeugung der freien Radikale in den Miniemulsionströpfchen wurde der öllösliche Initiator V70 verwendet. Auf Grund seiner Fähigkeit sich schon bei geringen Temperaturen zu zersetzen ($t_{1/2}$ bei 45 °C = 70 min), ist es möglich die Copolymerisation bei geringen Temperaturen durchzuführen, um ein übermäßiges Verdampfen von Chloroform zu vermeiden.

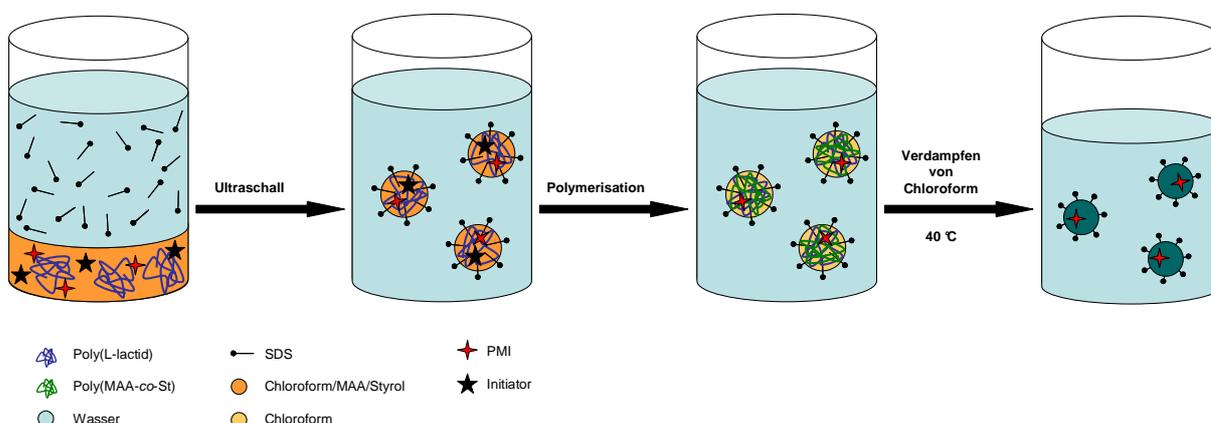


Abb. 35: Schematische Darstellung der Synthese der Kompositpartikel durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion und anschließende Lösungsmittelverdampfung.

Die erhaltenen Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Größe von 130 nm mit einem Polydispersitätsindex (PDI) von 0,1, was als enge Partikelgrößenverteilung angesehen werden kann (siehe Tab. 15). Die Menge an verwendetem Initiator zeigt keinen Effekt auf die erhaltene Partikelgröße. Partikel, synthetisiert mit 25 mg V70, besitzen eine engere Teilchengrößenverteilung (PDI ~ 0,09) als die Proben, die mit 50 mg V70 hergestellt wurden (PDI ~ 0,12). Partikel, die mit MAA hergestellt wurden besitzen einen geringfügig größeren Durchmesser, als die Proben, die ohne MAA synthetisiert wurden. Die Verwendung von MAA könnte zur Bildung einer haarigen Struktur auf der Oberfläche der Partikel führen, was den Durchmesser erhöht.^[96] Der Monomerumsatz der Proben mit 25 mg V70 befindet sich bei etwa 24 Gew.-%. Bei Verwendung der doppelten Menge an Initiator konnte der Monomerumsatz lediglich auf etwa 28 Gew.-% erhöht werden.

Tab. 15: Partikelgröße und Monomerumsatz der Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Initiator [mg]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]
MU115-1	10	90	25	132	0,09	24,3
MU115-2	5	95		133	0,10	21,8
MU115-3	0	100		124	0,09	27,0
MU116-1	10	90	50	132	0,13	27,7
MU116-2	5	95		131	0,12	26,2
MU116-3	0	100		126	0,12	27,9
MU111-1 ^[d]	0	0	0	121	0,11	-

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[d] Reine PLLA-Partikel.

Das Molekulargewicht von P(MAA-co-St) und ist in Tab. 16 zu sehen. Bei Verwendung von 25 mg V70 besitzt das Monomerverhältnis kaum einen Einfluss auf das Molekulargewicht des (Co)polymers, allerdings erhöht sich die Polydispersität etwas mit steigender MAA Menge. Bei Verwendung der doppelten Menge an Initiator verringert sich das Molekulargewicht und auch die Verteilung ist breiter. Mit zunehmender Menge an MAA verringert sich das Molekulargewicht. Chloroform ist ein Kettenüberträger, wodurch im Vergleich zur Standardminiemulsionspolymerisation ein geringeres Molekulargewicht erhalten wird (siehe Abschnitt 5.2.2.B).

Tab. 16: Molekulargewicht und Zusammensetzung des Copolymers.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Initiator [mg]	M_n [g/mol] ^[b]	M_w [g/mol] ^[b]	D ^[b]	MAA [Gew.-%]	
							^[c]	^[d]
MU115-1	10	90	25	5400	32600	6,01	14,6	15,4
MU115-2	5	95		6300	28700	4,58	5,9	6,2
MU115-3	0	100		6800	30400	4,49	0	0
MU116-1	10	90	50	1700	17700	10,36	12,6	-
MU116-2	5	95		2000	21700	10,60	4,1	
MU116-3	0	100		2900	31000	10,74	0	

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Aus GPC-Messungen in THF bestimmt.

[c] Der Anteil an MAA im Copolymer wurde mittels potentiometrischer Titration bestimmt.

[d] Der Anteil an MAA im Copolymer wurde mittels ¹H-NMR-Messungen bestimmt.

Die Zusammensetzung des Copolymers wurde mittels potentiometrischer Titration und aus ¹H-NMR-Messungen bestimmt. Durch Integration des Protons der Carboxylgruppe zwischen 11,7 und 12,3 ppm können die Werte mit dem Aromatenbereich von Polystyrol zwischen 6,2 und 8,2 ppm verglichen werden (siehe Abb. 36). Beide Methoden liefern in etwa die gleichen

Ergebnisse. Die Proben MU115-1 und MU116-1 besitzen mit 15 beziehungsweise 13 Gew.-% MAA im Copolymer einen etwas höheren MAA-Anteil als eingesetzt. Bei den Proben MU115-2 und MU116-2 entspricht die Copolymerzusammensetzung ungefähr dem ursprünglich eingesetzten Monomerverhältnis.

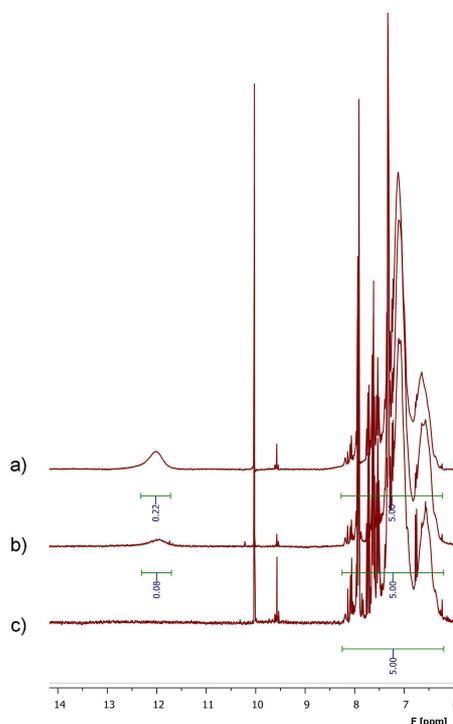


Abb. 36: Ausschnitt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von a) MU115-1, b) MU115-2 und c) MU115-3. Die Kompositpartikel wurden in DMSO-d_6 , bei 300 MHz in Heterophase gemessen. δ [ppm] = 11,7–12,3 (s, 1H, Proton der Carboxylgruppe von MAA); 6,2–8,2 (m, 5H, Aromatenprotonen von PS).

Eine TEM-Aufnahme der carboxylfunktionalisierten PLLA-Partikel ist in Abb. 37 gezeigt. PS und PLLA besitzen einen unterschiedlichen Kontrast im TEM und können dadurch voneinander unterschieden werden. Polystyrol besitzt durch den aromatischen Ring eine höhere Elektronendichte und erscheint im TEM dunkel, während PLLA als hellerer Bereich zu erkennen ist. Das Monomerverhältnis oder die eingesetzte Menge an Initiator zeigen keinen Effekt auf die Partikelmorphologie und die Partikel erscheinen relativ homogen.

Die Homogenität der Zusammensetzung der Partikel wurde im Dichtegradienten mittels präparativer Ultrazentrifugation untersucht. Polystyrol und PLLA besitzen eine Dichte von $1,05 \text{ g/cm}^3$ beziehungsweise $1,25 \text{ g/cm}^3$. Kompositpartikel, die aus beiden Polymeren bestehen, sollten eine Dichte zwischen diesen Werten besitzen. Wasser ($1,00 \text{ g/cm}^3$) und drei unterschiedlich konzentrierte Zuckerlösungen mit $1,09 \text{ g/cm}^3$, $1,17 \text{ g/cm}^3$ und $1,34 \text{ g/cm}^3$ wurden übereinander geschichtet. Das Ergebnis der präparativen Ultrazentrifugation ist in

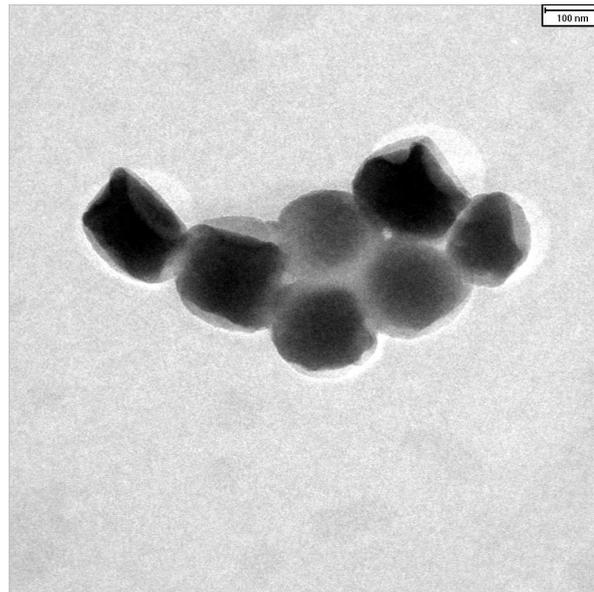


Abb. 37: TEM-Aufnahme der Kompositpartikel synthetisiert durch Copolymerisation in den Miniemulsionstropfen MU116-1 (10 Gew.-% MAA, 90 Gew.-% Styrol, 50 mg V70).

Abb. 38 zu sehen. Im ersten Röhrchen befinden sich reine PLLA-Partikel, hergestellt ohne Verwendung eines weiteren (Co)polymers. Diese Partikel bilden eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von 1,17 und 1,34 g/cm³ aus. Im zweiten Röhrchen befinden sich reine Polystyrolpartikel, die an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit einer Dichte von 1,09 g/cm³ gefunden werden. Kompositpartikel befinden sich in den Röhrchen 3 bis 8. In keinem dieser Röhrchen sind reine Polystyrolpartikel zu sehen. Die unterste Schicht ist immer etwas über der von reinen PLLA-Partikeln, was beweist, dass keine reinen PLLA-Partikel in den Dispersionen vorhanden sind. Die erhaltenen Partikel bestehen somit immer aus beiden Polymeren. Die beiden Polymere sind aber heterogen zwischen den Partikel verteilt, was zu einer breiten Dichteverteilung und daher zu mehreren verschiedenen Schichten in den Röhrchen führt. Die verschiedenen Schichten sind zwischen den Pfeilen bei den Röhrchen 3 bis 8 zu sehen. Mit steigender Menge an eingesetztem MAA erhöht sich die Dichte der Kompositpartikel, was zeigt, dass mehr MAA-Einheiten in der Polymerkette eingebaut sind. ^[132] Die Menge an verwendetem Initiator zeigt keinen wesentlichen Effekt auf die Dichteverteilung der Kompositpartikel.

Die Anzahl an Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel wurde mittels Polyelektrolyttitration gemessen. Die Proben wurden bei pH 2,5 und 9 titriert. PMAA besitzt einen pK_S-Wert von 4,6. ^[133] Bei pH 2,5 sind die Carboxylgruppen protoniert und es erfolgt

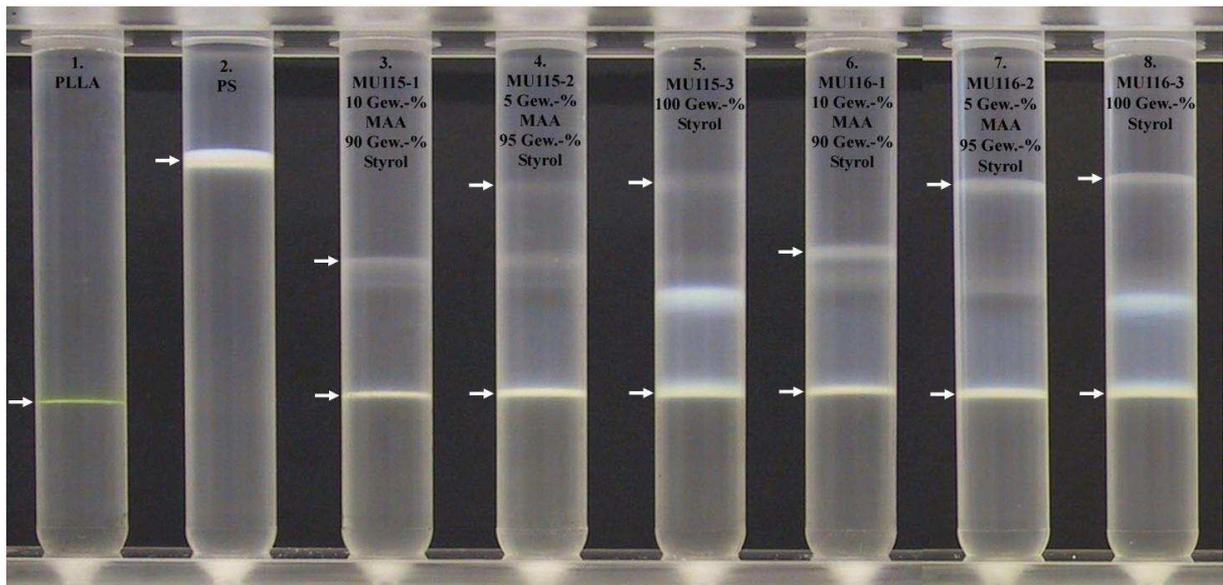


Abb. 38: Präparative Ultrazentrifugation der Kompositpartikel im Zuckerdichtegradienten, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion. Die Partikel sind an oder zwischen den Pfeilen zu sehen.

lediglich die Detektion der SDS-Sulfatgruppen, während bei pH 9 sowohl die deprotonierten Carboxyl-, als auch die Sulfatgruppen titriert werden. Aus der Differenz der Werte bei pH 9 und 2,5 lässt sich die Anzahl der Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel bestimmen. Wie erwartet, steigt die Anzahl der Carboxylgruppen auf der Oberfläche mit zunehmendem Methacrylsäuregehalt (siehe Tab. 17). Bei Verwendung von 10 Gew.-% MAA und 25 mg V70 konnten 4,99 Carboxylgruppen pro nm^2 gemessen werden. Die Proben MU116-(1-3) wurden mit der doppelten Initiatormenge hergestellt, der Polymerisationsumsatz ist höher, aber die Anzahl an Carboxylgruppen ist geringfügig kleiner im Vergleich zu MU115-(1-3). PLLA ist ein bioabbaubarer Polyester, während der Herstellung der Partikel durch Ultraschall und Erhitzen, degradiert das Polymer, wodurch Carboxylgruppen entstehen.^[129, 134] Dadurch besitzen auch Partikel, die nur aus PLLA bestehen, Carboxylgruppen auf der Oberfläche. Die Anzahl an Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel von MU115-3 und MU116-3 ist geringer als bei MU111-1, da sie aus PLLA und nicht funktionalisiertem Polystyrol bestehen.

Tab. 17: Anzahl der Carboxylgruppen der funktionalisierten PLLA-Partikel, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Initiator [mg]	Anzahl der Carboxylgruppen	
				pro Partikel	[1/nm ²]
MU115-1	10	90	25	285000	4,99
MU115-2	5	95		145000	2,51
MU115-3	0	100		71100	1,45
MU116-1	10	90	50	248000	4,39
MU116-2	5	95		135000	2,45
MU116-3	0	100		75400	1,46
MU111-1 ^[b]	0	0	0	92900	1,86

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Reine PLLA-Partikel.

5.2.2 Herstellung von carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren

Die carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel wurden unter Verwendung einer Kombination aus Miniemulsion- und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt (siehe Abb. 38) Für den Emulgierungsschritt wurden bereits zwei vorgefertigte Polymere verwendet, die entweder zuvor mittels Lösungspolymerisation in Chloroform (A) oder durch Miniemulsionspolymerisation (B) synthetisiert worden waren. Eine schematische Darstellung der Präparation der Partikel ist in Abb. 39 zu sehen.

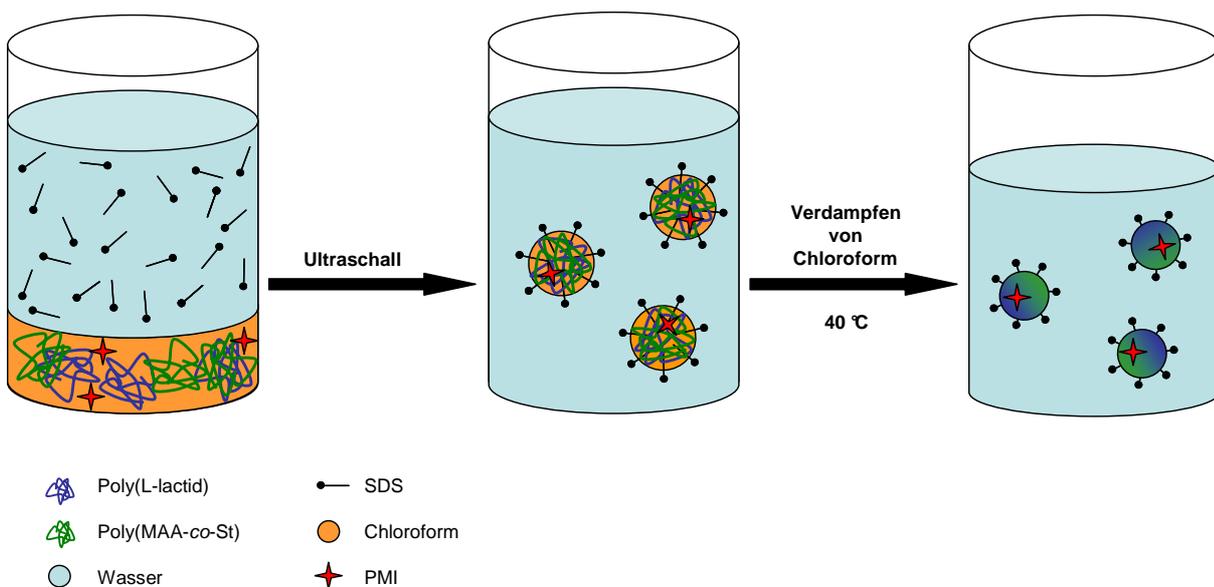


Abb. 39: Schematische Darstellung der Präparation carboxylfunktionalisierter Kompositpartikel unter Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

A) Synthese von P(MAA-co-St) durch Lösungspolymerisation in Chloroform

Im ersten Schritt wurde P(MAA-co-St) durch Lösungspolymerisation in Chloroform hergestellt und anschließend wurden beide Polymere (P(MAA-co-St) und PLLA) zur Präparation der Kompositpartikel verwendet.

Die Kompositpartikel (Proben MU122) besitzen eine durchschnittliche Größe von ungefähr 150 nm und sind etwas größer als die Partikel, die durch Copolymerisation in Miniemulsion in Gegenwart von PLLA (Proben MU115 und MU116) synthetisiert wurden (siehe Tab. 18). Während der Bildung der Tropfen durch Ultraschall sind bereits beide Polymere in der organischen Phase vorhanden, wodurch sich die Viskosität erhöht. Nach dem Schallen werden somit größere Tröpfchen und nach dem Verdampfen von Chloroform schließlich größere Partikel erhalten. Die Partikel besitzen mit einem PDI von 0,1 eine einheitliche Größenverteilung. Der Polymerisationsumsatz von 20 Gew.-% ist vergleichbar mit dem Wert der Copolymerisation in Miniemulsion. Die Proben MU126 wurden analog hergestellt, allerdings ohne PLLA. Sie besitzen eine durchschnittliche Größe von 70 nm und werden als Referenz zur Bestimmung der Oberflächenfunktionalisierung verwendet.

Das Molekulargewicht (M_n 4000 g/mol, M_w 10000 g/mol) von P(MAA-co-St) und PS, hergestellt durch Lösungspolymerisation in Chloroform, ist geringer als bei der Polymerisation in den Chloroformtröpfchen der Miniemulsion (siehe Abschnitt 5.2.1). Das Monomerverhältnis zeigt nur wenig Einfluss auf das Molekulargewicht oder deren Verteilung. Die Zusammensetzung des Copolymers wurde mittels potentiometrischer Titration und aus einer $^1\text{H-NMR}$ -Messung, wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, bestimmt. Der mittels Titration bestimmte Anteil an MAA im Copolymer beträgt 13,4 Gew.-%, während 11,0 Gew.-% aus der NMR-Messung erhalten werden (siehe Abb. 40). Betrachtet man das ursprünglich eingesetzte Monomerverhältnis von 5 Gew.-% MAA und 95 Gew.-% Styrol erscheinen die erhaltenen Messergebnisse zuerst recht hoch. Bei der Copolymerisation in den Miniemulsionströpfchen, mit und ohne Chloroform, wird ein geringerer MAA-Anteil mit Copolymer erhalten. MAA ist nicht nur in Chloroform beziehungsweise Styrol, sondern auch in der Wasserphase löslich, wodurch sich das carboxylfunktionalisierte Monomer in beiden Phasen befindet. Da die kontinuierliche Phase ein deutlich größeres Volumen als die dispergierte Phase aufweist und die Polymerisation durch den öllöslichen Radikalstarter in den Tröpfchen initiiert wird, wird dadurch der Einbau der in der Wasserphase gelösten MAA-Einheiten in die Polymerkette erschwert. Bei der Lösungspolymerisation in Chloroform tritt dieses Problem nicht auf, da der Initiator und die beiden Monomere sich immer in der einzig

vorhandenen Chloroformphase befinden. Es wird kein vollständiger Monomerumsatz erreicht und der Einbau von MAA gegenüber Styrol in die Polymerkette findet somit bevorzugt statt.

Tab. 18: Partikelgröße und Monomerumsatz der Kompositpartikel und Molekulargewicht von P(MAA-co-St) und PS.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]	M_n [g/mol] ^[d]	M_w [g/mol] ^[d]	D ^[d]	MAA [Gew.-%] ^[e]
mit 300 mg PLLA									
MU122-1	5	95	154	0,10	18,0	4300	10700	2,48	13,4
MU122-2	0	100	146	0,10	21,6	4600	9900	2,16	0
ohne PLLA									
MU126-1	5	95	73	0,14	26,4	2800	11100	3,97	13,2
MU126-2	0	100	70	0,15	23,5	3100	10500	3,44	0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[d] Aus GPC-Messungen in THF bestimmt.

[e] Der Anteil an MAA im Copolymer wurde mittels potentiometrischer Titration bestimmt.

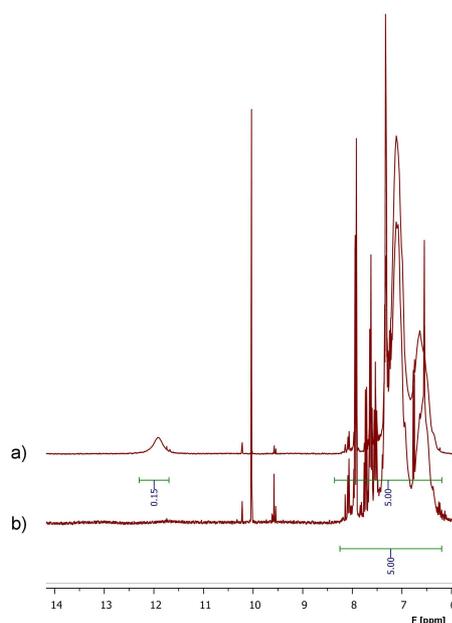


Abb. 40: Ausschnitt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von a) MU122-1 und b) MU122-2. Die Kompositpartikel wurden in $\text{DMSO-}d_6$ bei 300 MHz in Heterophase gemessen. δ [ppm] = 11,7–12,3 (s, 1H, Proton der Carboxylgruppe von MAA); 6,2–8,2 (m, 5H, Aromatenprotonen von PS).

TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel sind in Abb. 41 zu sehen. Bei Verwendung von 5 Gew.-% MAA für die Copolymerisation entstehen hemisphärische Partikel, wohingegen bei Verwendung von Styrol als einzigem Monomer Janus-Partikel gebildet werden. Die Verwendung von MAA ändert die Hydrophobizität des Copolymers, womit sich auch die Morphologie der Kompositpartikel ändert. Die Bildung von janusartigen Strukturen zeigt,

dass die Wechselwirkungen der beiden Polymere mit der Wasserphase beinahe identisch sind, was auch durch die Tensidmenge beeinflusst wird. Beide Polymere sind hydrophob, zeigen keine Tendenz zur Wasserphase und separieren daher in den Tropfen/Partikel zu janusartigen Strukturen. Janus-Partikel, die beispielsweise nur auf einer Seite funktionelle Gruppen tragen, können mit einer bestimmten Orientierung an eine Oberfläche oder Zelle angebunden werden. Janus-Partikel finden weiterhin Anwendung als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe, in Solarzellen oder auch in Leuchtdioden. [88, 135-137]

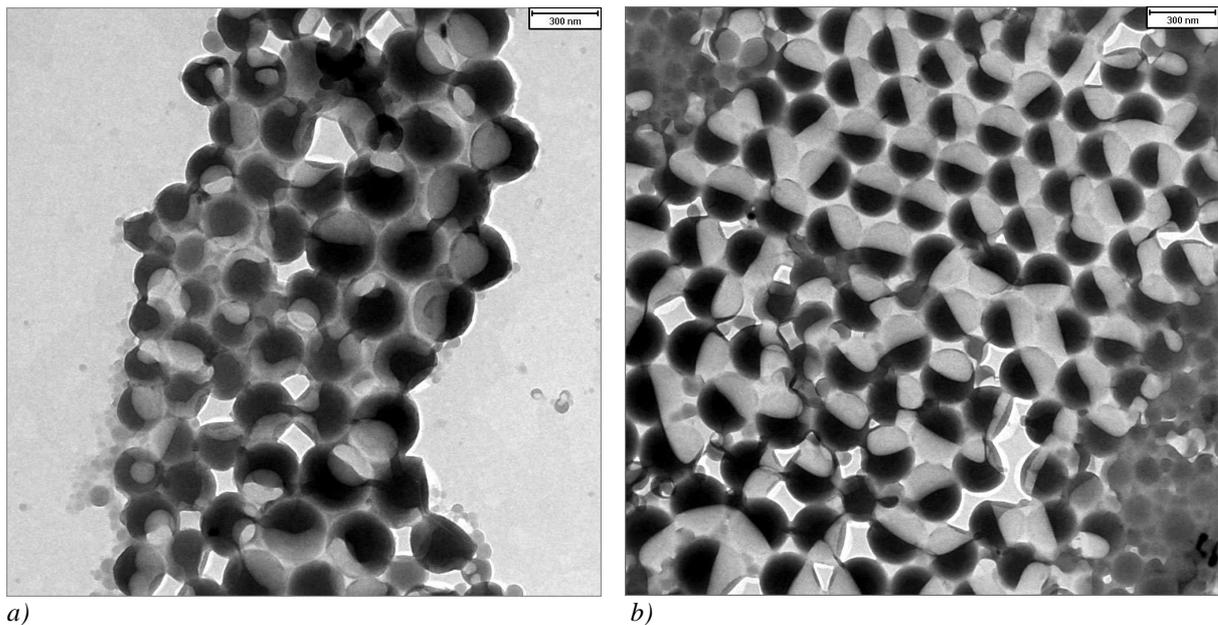


Abb. 41: TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren: a) MU122-1 (5 Gew.-% MAA, 95 Gew.-% Styrol), b) MU122-2 (100 Gew.-% Styrol).

Die Homogenität der Partikelzusammensetzung und die erfolgreiche Bildung von Kompositpartikeln wurden mittels präparativer Ultrazentrifugation im Dichtegradienten untersucht. Hierfür wurden die gleichen Zuckerlösungen wie in Abschnitt 5.2.1 verwendet. Das 1. Röhrchen enthält reine PLLA-Partikel, die eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von 1,17 und 1,34 g/cm³ ausbilden (siehe Abb. 42). Im 2. Röhrchen befinden sich P(MAA-co-St)-Partikel, die analog zur Probe MU122-1 hergestellt wurden, allerdings ohne Verwendung von PLLA. Eine Schicht an der Grenzfläche zwischen den Lösungen mit einer Dichte von 1,09 und 1,17 g/cm³ ist zu sehen. Zusätzlich sind die Partikel in der ganzen Phase mit einer Dichte von 1,09 g/cm³ verteilt. Röhrchen 3 enthält reine PS-Partikel, die eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit einer Dichte von 1,09 g/cm³ ausbilden. Das 4. Röhrchen enthält Probe MU122-1 bestehend aus 5 Gew.-% MAA, 95 Gew.-% Styrol und PLLA. Weder reine P(MAA-co-St)- noch reine PLLA-Partikel sind zu sehen. Die Kompositpartikel sind in

der Zuckerlösung mit einer Dichte von $1,17 \text{ g/cm}^3$ verteilt. Im 5. Röhrchen befindet sich die Kompositpartikel von Probe MU122-2, hergestellt aus PS und PLLA. Weder reine PS- noch reine PLLA-Partikel können erkannt werden. Die Kompositpartikel befinden sich an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit $1,09$ und $1,17 \text{ g/cm}^3$. Im 6. Röhrchen wurde eine Mischung aus reinen P(MAA-co-St)- und reinen PLLA-Partikeln aufgetragen. Dies wurde als Kontrolle durchgeführt, um die Effektivität der Separation durch Ultrazentrifugation zu überprüfen. Die ausgebildeten Schichten stimmen mit den entsprechenden reinen Proben überein. Mittels präparativer Ultrazentrifugation im Dichtegradienten kann somit nachgewiesen werden, dass bei der Präparation der Teilchen nur Kompositpartikel, bestehend aus zwei verschiedenen Polymeren, entstehen.

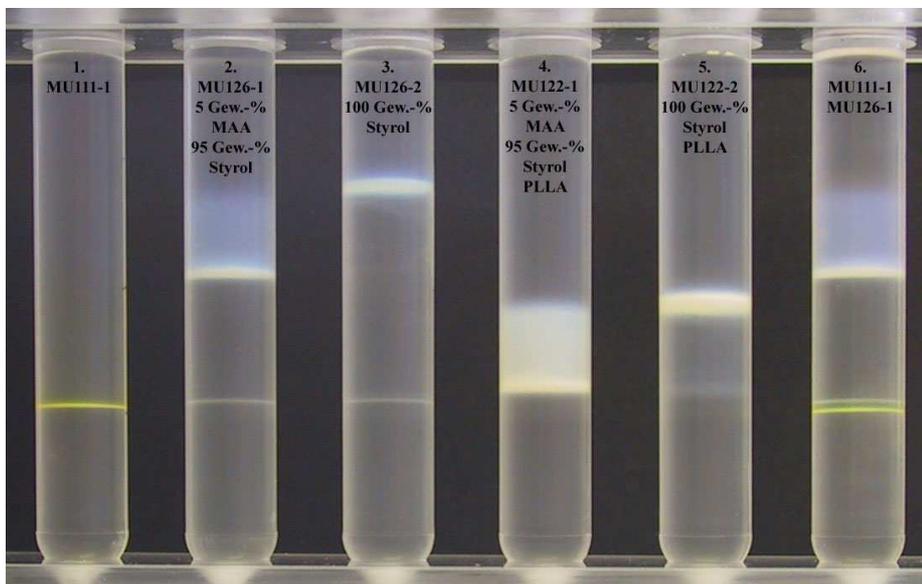


Abb. 42: Präparative Ultrazentrifugation der Kompositpartikel im Zuckerdichtegradienten, hergestellt durch die Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Die Anzahl an Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel wurde wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben bestimmt und die Ergebnisse sind in Tab. 19 zu sehen. Reine PLLA-Partikel (MU111-1) besitzen $1,86$ Carboxylgruppen pro nm^2 auf Grund von Bindungsspaltung des bioabbaubaren Polyesters während der Partikelbildung. Probe MU122-1 mit 5 Gew.-% MAA zeigt mit $1,96$ Carboxylgruppen pro nm^2 einen minimal höheren Wert. Probe MU122-2 besitzt $0,88$ Carboxylgruppen pro nm^2 . Betrachtet man die TEM-Aufnahme und berücksichtigt, dass es sich hier um Janus-Partikel handelt, die etwa je zur Hälfte aus unfunktionisiertem PS und PLLA bestehen, erscheint etwa der halbe Wert der Carboxylgruppendichte von reinen PLLA-Partikeln durchaus als sinnvoll. Die Partikel von Probe MU126-1 wurden analog zu MU122-1 hergestellt, allerdings ohne PLLA und besitzt

1,23 Carboxylgruppen pro nm². Auf den ersten Blick erscheint dieser Wert als sehr gering. Um die Oberfläche der Partikel zu berechnen, wird angenommen, dass es sich um sphärische Teilchen handelt, die eine ebene Oberfläche besitzen. Die reinen P(MAA-co-St)-Partikel besitzen wahrscheinlich eine weniger strukturierte Oberfläche als die Kompositpartikel, wodurch weniger Carboxylgruppen titriert werden können.

Tab. 19: Anzahl der Carboxylgruppen der funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Anzahl der Carboxylgruppen	
			pro Partikel	[1/nm ²]
mit 300 mg PLLA				
MU122-1	5	95	142000	1,96
MU122-2	0	100	59800	0,88
ohne PLLA				
MU126-1	5	95	20000	1,23
MU126-2	0	100	0	0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

B) Synthese von P(MAA-co-St) durch Copolymerisation in Miniemulsion

Im ersten Schritt wurde P(MAA-co-St) durch Copolymerisation in Miniemulsion synthetisiert, aufgereinigt und getrocknet. Anschließend wurden P(MAA-co-St) und PLLA im zweiten Schritt zur Herstellung der Kompositpartikel verwendet.

Die erhaltenen Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Größe von 200 nm (mit MAA) und 160 nm (ohne MAA) und sind etwas größer als die Partikel, die mit dem Polymer aus der Lösungspolymerisation in Chloroform hergestellt wurden (siehe Tab. 20). Ursache hierfür ist die größere Menge an (Co)polymer und dem höheren Molekulargewicht im Vergleich zu den Proben MU122-(1 und 2). MU161-1 besitzt mit einem PDI von 0,2 eine breitere Größenverteilung als MU161-2 mit einem PDI von 0,1. Bei der Synthese des (Co)polymers in Miniemulsion konnte ein nahezu vollständiger Monomerumsatz erzielt werden. Die Polymerisation in einer Standardminiemulsion, ohne Verwendung von Chloroform, führt zur Bildung von Polymeren mit einem deutlich höheren Molekulargewicht. Bei der Polymerisation von MAA und Styrol wird ein geringeres Molekulargewicht erhalten als bei der Polymerisation von Styrol. Die Zusammensetzung des Copolymers wurde durch Titration bestimmt. Mit 3,8 Gew.-% liegt der Anteil an MAA in den Copolymerketten etwas unter dem ursprünglich eingesetzten Monomerverhältnis.

Tab. 20: Partikelgröße der Kompositpartikel und Molekulargewicht von P(MAA-co-St) und PS.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	M_n [g/mol] ^[c]	M_w [g/mol] ^[c]	$D^{[c]}$	MAA [Gew.-%] ^[d]
MU161-1	5	95	202	0,22	58500	209000	3,57	3,8
MU162-2	0	100	161	0,12	103000	323000	3,12	0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (6 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Aus GPC-Messungen in THF bestimmt.

[d] Der Anteil an MAA im Copolymer wurde mittels potentiometrischer Titration bestimmt.

TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel sind in Abb.43 zu sehen. Mit MAA (MU161-1) besitzen die Partikel eine hemisphärische Struktur, während ohne MAA (MU161-2) Partikel mit einer janusartigen Morphologie erhalten werden. Die erhaltenen Partikelmorphologien sind vergleichbar mit den Teilchen, bei denen das (Co)polymer durch Lösungspolymerisation in Chloroform erhalten wurde.

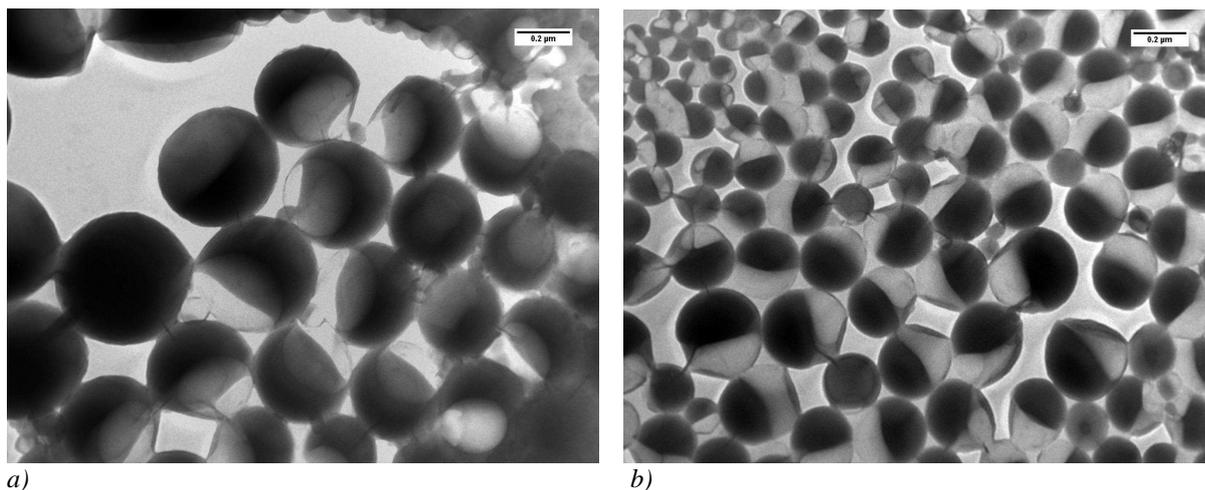


Abb. 43: TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren: a) MU161-1 (5 Gew.-% MAA, 95 Gew.-% Styrol), b) MU161-2 (100 Gew.-% Styrol)

Die erfolgreiche Bildung von Kompositpartikeln wurde zusätzlich mittels präparativer Ultrazentrifugation im Dichtegradienten, unter Verwendung der gleichen Zuckerlösungen wie in Abschnitt 5.2.1, untersucht (siehe Abb. 44). Das 1. Röhrchen enthält reine PLLA-Partikel, die eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von 1,17 und 1,34 g/cm³ ausbilden. Das zweite Röhrchen enthält Partikel, die mit dem ursprünglichen Monomerverhältnis von 5 Gew.-% MAA und 95 Gew.-% Styrol synthetisiert wurden, und im 3. Röhrchen wurden reine PS-Partikel aufgetragen. Beide Partikel bilden eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit 1,09 g/cm³ aus, wurden über Miniemulsionspolymerisation in Miniemulsion synthetisiert und zur Herstellung

der Kompositpartikeln MU161-(1 und 2) verwendet. Auf Grund der höheren Dichte der P(MAA-co-St)-Partikel, im Vergleich zu den reinen PS-Partikeln, befindet sich die Schicht leicht unterhalb der reinen PS-Teilchen. Im 4. und 5. Röhrchen wurden die Kompositpartikel aufgetragen. Sie befinden sich an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit $1,09$ und $1,17 \text{ g/cm}^3$ und besitzen somit eine Dichte zwischen den reinen PS- und den reinen PLLA-Partikeln, was die erfolgreiche Bildung von Kompositpartikeln belegt. Eine kleinere Menge ist aber auch an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit $1,09 \text{ g/cm}^3$ und zwischen den Zuckerlösungen mit $1,17$ und $1,34 \text{ g/cm}^3$ zu sehen. Diese Schichten befinden sich aber unterhalb der Schicht reiner P(MAA-co-St)/PS-Partikel (Röhrchen 2+3) und überhalb der Schicht reiner PLLA-Partikel (Röhrchen 1). Sie bestehen demzufolge aus den beiden verschiedenen Polymeren. Im ersten Fall überwiegend aus PS mit wenig PLLA und im zweiten Fall überwiegend aus PLLA mit wenig PS. Dies beweist, dass in den Dispersionen der Kompositpartikel keine reinen P(MAA-co-St)/PS-Partikel oder reine PLLA-Partikel vorhanden sind.

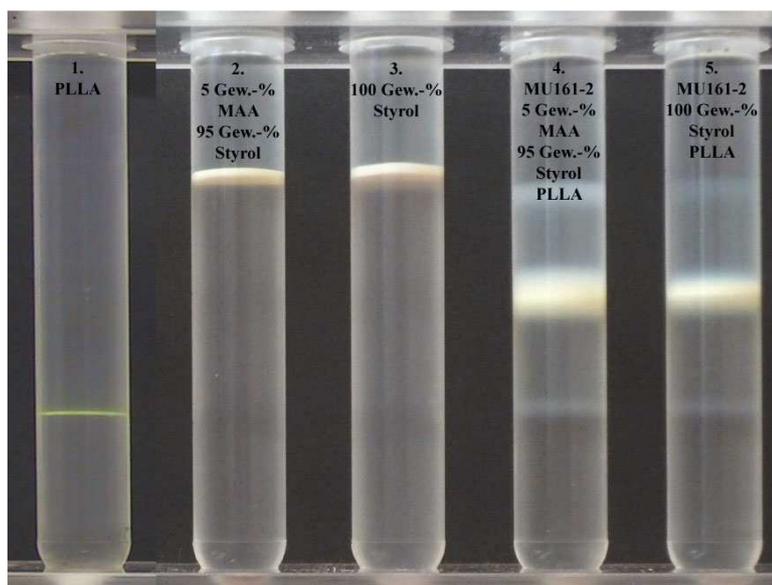


Abb. 44: Präparative Ultrazentrifugation der Kompositpartikel im Zuckerdichtegradienten, hergestellt durch die Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Die Anzahl an Carboxylgruppen auf der Partikeloberfläche wurde wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben gemessen, und die Ergebnisse sind in Tab. 21 zu sehen. Bei der Verwendung von MAA sind mehr Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel vorhanden. Die erhaltenen Werte für beide Proben sind etwas geringer im Vergleich zu den Nanopartikeln, bei denen das (Co)polymer über Lösungspolymerisation synthetisiert worden war. Dies lässt sich durch den

höheren Anteil an Polystyrol in den Kompositpartikeln und durch weniger MAA-Einheiten im Copolymer erklären.

Tab. 21: Anzahl der Carboxylgruppen der funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren.

Proben- bezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol Gew.-% ^[a]	Anzahl der Carboxylgruppen	
			pro Partikel	[1/nm ²]
MU161-1	5	95	179000	1,40
MU161-2	0	100	60100	0,74

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (6 g).

PLLA/P(MAA-*co*-St)-Kompositpartikel mit Carboxylgruppen auf der Oberfläche können über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Wird die Copolymerisation in Miniemulsion in Gegenwart von PLLA durchgeführt, entstehen Nanopartikel mit 130 nm im Durchmesser. Bei Verwendung zweier vorgefertigter Polymere entstehen Kompositpartikel mit 150 nm oder 180 nm, je nach Syntheseroute des Copolymers. Entsprechend der gewählten Syntheseroute und Monomerverhältnis kann dabei die Morphologie der Kompositpartikel zwischen homogen, hemisphärisch und janusartig variiert werden. Bei Verwendung von mehr Methacrylsäure kann eine höhere Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche der Partikel nachgewiesen werden. Kompositpartikel, die durch Copolymerisation in den Miniemulsionströpfchen in Gegenwart von PLLA synthetisiert wurden, besitzen die höchste Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche. Bei Verwendung zweier vorgefertigter Polymere während der Emulgierung besitzen die Kompositpartikel, bei denen das Copolymer durch Lösungspolymerisation hergestellt wurde eine höhere Carboxylgruppendichte als bei der Standardminiemulsionspolymerisation.

5.2.3 Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-*co*-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

Es konnte bereits gezeigt werden, dass nicht nur carboxylfunktionalisierte Partikel von Zellen aufgenommen werden, sondern auch Teilchen, die Aminogruppen auf der Oberfläche besitzen.^[96] Zusätzlich könne diese Aminogruppen auch zur Ankopplung von Biomolekülen verwendet werden. In den nächsten zwei Abschnitten wird die Herstellung von PLLA-basierten Nanopartikeln beschrieben, die mit Aminogruppen auf der Oberfläche funktionalisiert sind. PLLA/P(AEMH-*co*-St) -Kompositpartikel wurden auf die gleiche Weise

synthetisiert wie die PLLA/P(MAA-*co*-St)-Partikel mit der Ausnahme, dass das Monomer AEMH in der Wasserphase gelöst wurde und CTMA-Cl als kationisches Tensid verwendet wurde. SDS kann als Tensid nicht verwendet werden, da es eine entgegengesetzte Ladung zum Aminomonomer besitzt.

Die Partikel, die mit 10 Gew.-% AEMH hergestellt wurden, besitzen eine durchschnittliche Größe von 156 nm, welche sich bei Verwendung von weniger aminofunktionalisiertem Monomer etwas verkleinert und schließlich 142 nm erreicht, wenn kein AEMH für die Polymerisation verwendet wird (siehe Tab. 22). Beim Vergleich der Teilchengrößen der Partikel, die mit CTMA-Cl oder SDS hergestellt wurden, ist zu sehen, dass die mit CTMA-Cl stabilisierten Partikel größer sind und eine breitere Größenverteilung aufweisen als die SDS stabilisierten Teilchen. Zusätzlich ist der Monomerumsatz mit ungefähr 36 Gew.-% und das Molekulargewicht etwas höher als bei den Proben, die mit dem anionischen Tensid SDS und MAA synthetisiert wurden. Die Zusammensetzung des Copolymers wurde aus ¹H-NMR-Messungen bestimmt (siehe Abb. 45). Durch Integration der Protonen der Aminogruppe zwischen 8,2 und 8,8 ppm können die Werte mit dem Aromatenbereich von Polystyrol zwischen 6,2 und 8,1 ppm verglichen werden. Probe MU136-2 besitzt mit 12,9 Gew.-% AEMH im Copolymer einen etwas höheren AEMH-Anteil als eingesetzt, während sich Probe MU136-3 mit 4,6 Gew.-% minimal unterhalb des eingesetzten Monomerverhältnisses befindet. Die erhaltenen Werte sind mit den Copolymerisationsdaten von MAA und Styrol vergleichbar.

Tab. 22: Partikelgröße und Monomerumsatz der Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]	M_n [g/mol] ^[d]	M_w [g/mol] ^[d]	D ^[d]	AEMH [Gew.-%] ^[e]
MU136-2	10	90	156	0,16	37,7	-[f]			12,9
MU136-3	5	95	143	0,16	34,5	9700	36900	3,80	4,6
MU136-4	0	100	142	0,15	35,5	9900	35700	3,61	0
MU137-1 ^[g]	0	0	151	0,14	-	-			0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[d] Aus GPC-Messungen in THF bestimmt.

[e] Der Anteil an AEMH im Copolymer wurde mittels ¹H-NMR-Messungen bestimmt.

[f] Das Copolymer ist nicht vollständig löslich in THF.

[g] Reine PLLA-Partikel.

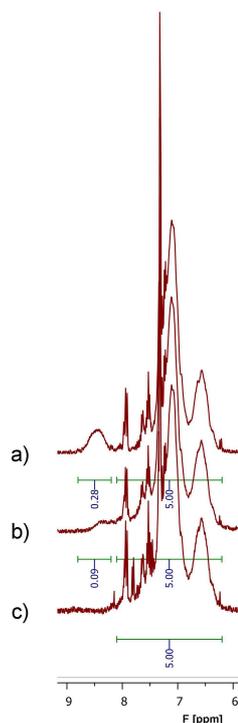


Abb. 45: Ausschnitt aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von a) MU136-2, b) MU136-3 und c) MU136-4. Die Kompositpartikel wurden in DMSO-d_6 , bei 300 MHz in Heterophase gemessen. δ [ppm] = 8,2–8,8 (s, 3H, Proton der Aminogruppe von AEMH); 6,2–8,1 (m, 5H, Aromatenprotonen von PS).

TEM-Aufnahmen von MU136-2 und MU136-4 sind in Abb. 46 gezeigt. Partikel, die mit 10 oder 5 Gew.-% AEMH hergestellt wurden, besitzen eine hemisphärische Morphologie. Ohne AEMH und der Verwendung von Styrol als einzigem Monomer entstehen Janus-Partikel. Die erhaltenen Morphologien sind vergleichbar mit den Partikeln, die mit MAA und SDS unter Verwendung zweier vorgefertigter Polymere erhalten wurden.

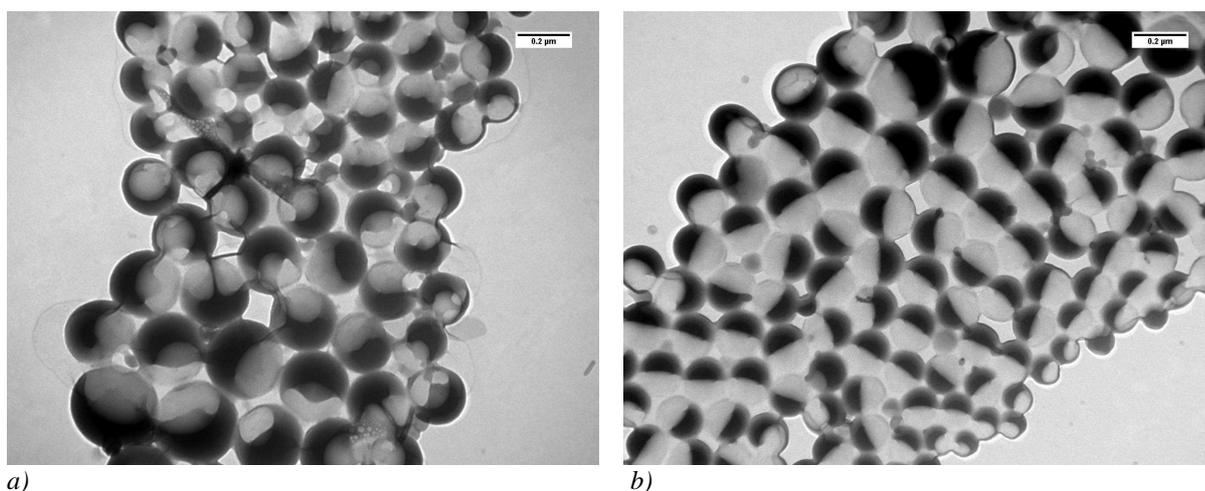


Abb. 46: TEM-Aufnahmen der aminofunktionalisierten Kompositpartikel, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion: a) MU136-2 (10 Gew.-% AEMH, 90 Gew.-% Styrol), b) MU136-4 (100 Gew.-% Styrol).

Die erfolgreiche Bildung von Kompositpartikeln und die Homogenität der Verteilung der zwei Polymere auf die Partikel wurde zusätzlich durch präparative Ultrazentrifugation im Dichtegradienten durchgeführt (siehe Abb. 47). Hierfür wurden die gleichen Zuckerlösungen wie in Abschnitt 5.2.1 verwendet. Das 1. Röhrchen enthält reine PLLA-Partikel ohne ein weiteres (Co)polymer. Eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit 1,17 und 1,34 g/cm³ ist zu sehen. Im 2. Röhrchen befinden sich Partikel aus P(AEMH-co-St), die mit einem anfänglichen Monomerverhältnis von 5 Gew.-% AEMH und 95 Gew.-% Styrol synthetisiert wurden. PLLA wurde hierfür nicht verwendet. Die Copolymerpartikel befinden sich nach der Ultrazentrifugation an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit 1,09 g/cm³. Das letzte Röhrchen (Nr. 6) enthält als Kontrolle eine "physikalische" Mischung der zwei eben erwähnten Partikel, die sich ihren Dichten entsprechend auftrennen. Dies zeigt, dass eine Mischung zweier Partikel unterschiedlicher Dichte durch Ultrazentrifugation getrennt werden kann. In den Röhrchen 3 bis 5 wurden die Kompositpartikel aufgetragen. Die Röhrchen 4 und 5 zeigen eine vernachlässigbar kleine Menge an reinen Polystyrolpartikeln oder Kompositpartikeln mit einer geringen Menge an PLLA an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit einer Dichte von 1,09 g/cm³. Die unterste Schicht in den Röhrchen 3 bis 5 ist jeweils etwas höher als die der reinen PLLA-Partikel im 1. Röhrchen. Dies beweist, dass keine reinen PLLA-Partikel vorhanden sind. Die zwei verschiedenen Polymere sind zwischen den Partikeln heterogen verteilt, was zu einer breiteren Dichteverteilung und daher zu mehreren Schichten in den Röhrchen führt. Mit steigender Menge an AEMH erhöht sich die Dichte der Kompositpartikel

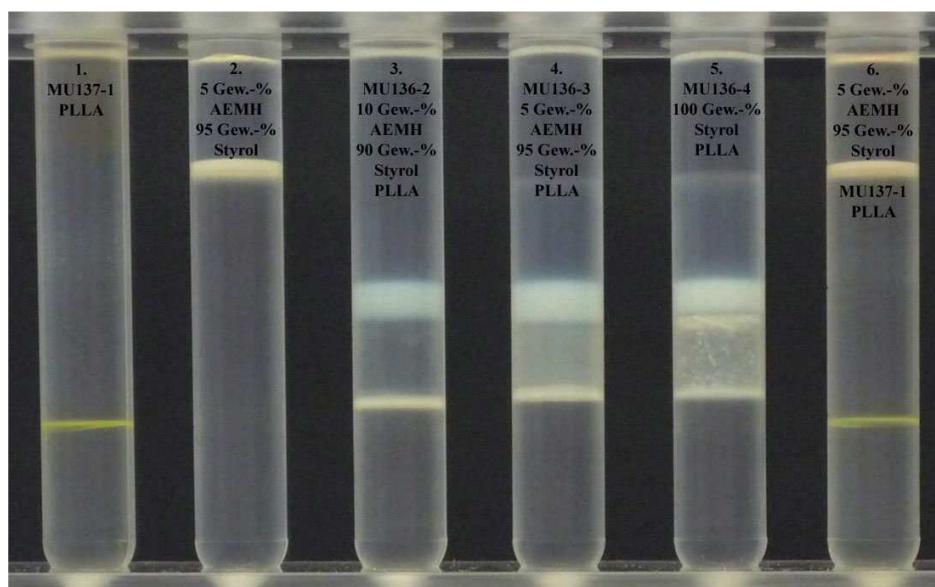


Abb. 47: Präparative Ultrazentrifugation der Kompositpartikel im Zuckerdichtegradienten, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion.

minimal, was durch die geringer werdende Intensität der Schicht an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit einer Dichte von $1,09 \text{ g/cm}^3$ und durch die immer tiefere unterste Schicht zwischen den Zuckerlösungen mit einer Dichte von $1,17$ und $1,34 \text{ g/cm}^3$ erkannt werden kann.

Die Anzahl an Amino- und Carboxylgruppen wurde durch Polyelektrolyttitration gemessen, wofür die Dispersionen bei pH 2,5, 6 und 10 mit PES-Na titriert wurden. Die pK_S -Werte betragen 3,79 für L-Milchsäure und 7,6 für P(AEMH).^[138, 139] Bei pH 2,5 sind die Aminogruppen von P(AEMH-co-St) und die Carboxylgruppen von PLLA protoniert, bei pH 6 sind die Carboxylgruppen von PLLA deprotoniert und bei pH 10 sind die Aminogruppen von P(AEMH-co-St) deprotoniert. Die Anzahl an Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Partikel kann berechnet werden, indem der Wert, der bei pH 6 gemessen wurde von dem Wert bei pH 2,5 abgezogen wird. Die Anzahl der Aminogruppen kann wiederum berechnet werden, indem der Wert bei pH 10 vom Wert bei pH 6 abgezogen wird. Bei Verwendung von 10 Gew.-% AEMH für die Copolymerisation werden 0,56 Aminogruppen pro nm^2 erreicht, dieser Wert verringert sich auf 0,28 Aminogruppen pro nm^2 , wenn für die Copolymerisation nur die Hälfte an Aminomonomer verwendet wird (siehe Tab. 23). Die Anzahl an Carboxylgruppen schwankt zwischen 0,48 und 0,80 Gruppen pro nm^2 . Vorher wurde bereits gezeigt, dass während der Präparation der Partikel das bioabbaubare Polymer PLLA degradiert und somit Carboxylgruppen gebildet werden. Die Carboxylgruppen, die sich an der Partikeloberfläche befinden, könnten durch die positive Ladung der Tensidmoleküle oder durch AEMH neutralisiert werden. Daher variieren die gemessenen Carboxylgruppenwerte bei den einzelnen Proben. Durch Polyelektrolyt-Titration bei drei verschiedenen pH-Werten konnte somit das Vorliegen von bifunktionellen Partikeln mit Amino- und Carboxylgruppen nachgewiesen werden.

Tab. 23: Anzahl der Amino- und Carboxylgruppen der funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt durch Copolymerisation in Miniemulsion.

Probenbezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Anzahl der			
			Amino-gruppen pro Partikel	Amino-gruppen [$1/\text{nm}^2$]	Carboxyl-gruppen pro Partikel	Carboxyl-gruppen [$1/\text{nm}^2$]
MU136-2	10	90	42600	0,56	60900	0,80
MU136-3	5	95	18300	0,28	31200	0,48
MU136-4	0	100	0	0	37600	0,60
MU137-1 ^[b]	0	0	0	0	35900	0,50

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Reine PLLA-Partikel.

5.2.4 Herstellung von aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren

Im ersten Schritt wurde P(AEMH-co-St) durch Copolymerisation in Miniemulsion synthetisiert, aufgereinigt und getrocknet. Anschließend wurden P(AEMH-co-St) und PLLA im zweiten Schritt zur Präparation der Kompositpartikel verwendet.

Die hergestellten Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Größe von ungefähr 170 nm und sind 20 – 30 nm größer als die Teilchen, die durch Copolymerisation in Miniemulsion hergestellt wurden (siehe Tab. 24). Die Teilchengrößenverteilung ist bei beiden Präparationsrouten vergleichbar. Wie schon erwähnt, erhöht die Gegenwart beider Polymere in der organischen Phase die Viskosität, was nach dem Schallen zu größeren Tröpfchen und nach dem Verdampfen von Chloroform schließlich zu größeren Partikeln führt. Die zuerst separat durchgeführte Synthese des (Co)polymers in Miniemulsion führte zu nahezu vollständigen Umsätzen. Das Molekulargewicht ist deutlich höher als bei der Polymerisation in den Chloroformtröpfchen. Wie schon bei der Polymerisation von MAA/Styrol, besitzt das P(AEMH-co-St) ein geringeres Molekulargewicht als PS. Die Verwendung von AEMH und CTMA-Cl an Stelle von MAA und SDS zeigt keinen wesentlichen Einfluss auf das Molekulargewicht.

Tab. 24: Partikelgröße der Kompositpartikel und Molekulargewicht von P(AEMH-co-St) und PS.

Probenbezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	M_n [g/mol] ^[c]	M_w [g/mol] ^[c]	D ^[c]
MU146-1	5	95	171	0,16	66500	205000	3,08
MU146-2	0	0	168	0,15	72500	301000	4,15

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (6 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Aus GPC-Messungen in THF bestimmt.

TEM-Aufnahmen der aminofunktionalisierten Kompositpartikeln sind in Abb. 48 zu sehen. Sie besitzen hauptsächlich eine janusartige Morphologie, unabhängig vom verwendeten (Co)polymer. Zur Präparation der Kompositpartikel wurde die gleiche Menge PLLA und (Co)polymer verwendet.

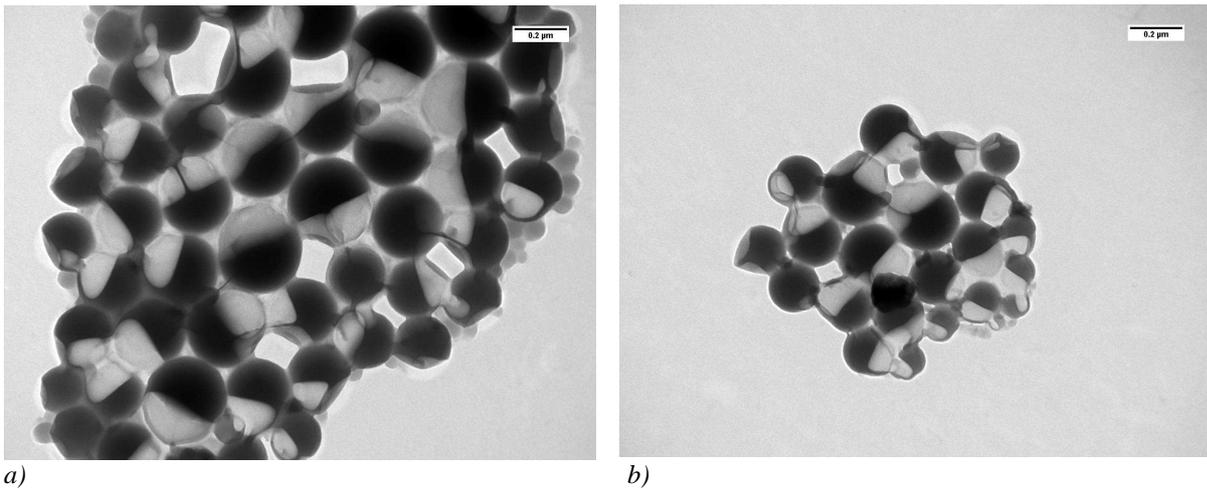


Abb. 48: TEM-Aufnahmen der aminofunktionalisierten Kompositpartikel, hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren: a) MU146-1 (5 Gew.-% AEMH, 95 Gew.-% Styrol), b) MU146-2 (100 Gew.-% Styrol).

Die erfolgreiche Bildung von Kompositpartikeln wurde erneut mittels präparativer Ultrazentrifugation im Dichtegradienten untersucht, wofür die gleichen Zuckerlösungen wie in Abschnitt 5.2.1 verwendet wurden. Im 1. Röhrchen befinden sich reine PLLA-Partikel, die eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit $1,17$ und $1,34 \text{ g/cm}^3$ ausbilden (siehe Abb. 49). Das 2. Röhrchen enthält Partikel aus P(AEMH-co-St), die mit einem 5 Gew.-% AEMH und 95 Gew.-% Styrol, aber ohne PLLA, synthetisiert wurden. Eine dünne Schicht an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit $1,09 \text{ g/cm}^3$ ist zu sehen. Röhrchen 3 und 4 enthalten die Kompositpartikel MU146-1 und -2. Die Partikel bilden eine breite Schicht an der Grenzfläche zwischen den Zuckerlösungen mit $1,09$ und $1,17 \text{ g/cm}^3$ aus. Die Kompositpartikel besitzen eine Dichte, die zwischen den Dichten der beiden verwendeten Polymeren liegt, was beweist, dass Kompositpartikel vorliegen. Eine kleine Menge der Partikel befindet sich an der Grenzfläche zwischen Wasser und der Zuckerlösung mit $1,09 \text{ g/cm}^3$, aber die Schicht befindet sich immer noch unterhalb der reinen P(AEMH-co-St)-Partikel. An den Grenzflächen der unterschiedlich konzentrierten Zuckerlösungen findet Diffusion statt, wodurch sich der ursprüngliche Dichtesprung direkt nach der Übereinanderschichtung der Zuckerlösungen in einen Dichtegradienten wandelt. Dies beweist, dass beide Proben (MU146-1 und -2) keine reinen P(AEMH-co-St)- oder PS-Partikel enthalten, sondern Kompositpartikel mit einem geringerem PLLA-Anteil.

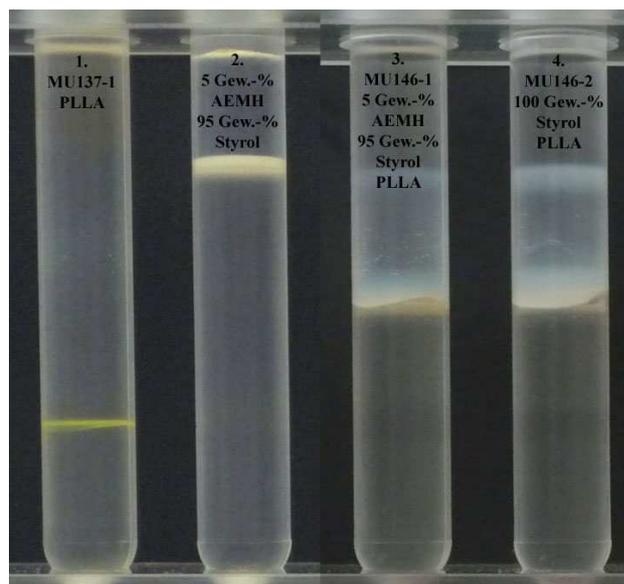


Abb. 49: Präparative Ultrazentrifugation der Kompositpartikel im Zuckerdichtegradienten, hergestellt durch die Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Die Polyelektrolyttitration wurde wie in Abschnitt 5.2.3 beschrieben durchgeführt und die Ergebnisse in Tab. 25 zusammengefasst. Mit 0,12 Aminogruppen pro nm^2 (MU146-1) ist der Wert geringer im Vergleich zu den aminofunktionalisierten Kompositpartikeln, die durch Copolymerisation in Miniemulsion hergestellt wurden (MU136-3). Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen Morphologien sein, die durch die zwei verschiedenen Präparationsmethoden erhalten werden. Bei den Proben MU136-2 und 3, die durch Copolymerisation in Miniemulsion in Gegenwart von PLLA durchgeführt wurden, entstehen hemisphärische Partikel. Die aminofunktionalisierte PS-Phase besitzt somit eine prozentual größere Kontaktfläche pro Partikel zur Wasserphase als die janusartigen Partikel, die bei der Verwendung zweier vorgefertigter Polymere gebildet werden. Bei letzteren besteht die Kontaktfläche zur Wasserphase zu etwa jeweils 50% PS und PLLA. Die Anzahl an Carboxylgruppen ist für beide Proben (MU146-1 und -2) ungefähr gleich groß.

Tab. 25: Anzahl der Amino- und Carboxylgruppen der funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt durch die Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Probenbezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Anzahl der			
			Aminogruppen pro Partikel	Aminogruppen [$1/\text{nm}^2$]	Carboxylgruppen pro Partikel	Carboxylgruppen [$1/\text{nm}^2$]
MU146-1	5	95	11400	0,12	64800	0,70
MU146-2	0	100	0	0	56600	0,64

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

Funktionalisierte PLLA/P(AEMH-*co*-St) Kompositpartikel mit Amino- und Carboxylgruppen auf der Oberfläche können ebenso über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Kompositpartikel mit 150 nm im Durchmesser werden bei Copolymerisation in Miniemulsion erhalten. Werden beim emulgierenden Schritt bereits zwei vorgefertigte Polymere eingesetzt, entstehen Teilchen mit etwa 170 nm. Die Morphologie kann zwischen hemisphärisch und janusartig, je nach verwendeter Syntheseroute oder Monomerverhältnis, variiert werden. Auch hier führt die Copolymerisation in Miniemulsion zu einer höheren Aminogruppendichte auf der Oberfläche als bei der Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

5.2.5 Herstellung von polyethylenglycolfunktionalisierten PLLA/P(PEG-*co*-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion

Ziel ist die Synthese von PLLA-basierten Nanopartikeln, die PEG-Ketten auf der Oberfläche besitzen. Funktionalisiertes PLLA lässt sich nur unter hohem Aufwand herstellen, weswegen ein anderer Syntheseansatz verfolgt wird. Zur Synthese der PLLA-basierten PEG-Kompositpartikel wird analog wie bei den carboxy- und aminofunktionalisierten Teilchen verfahren. Ein PEG-funktionalisiertes Monomer wird mit Styrol copolymerisiert und dieses Polymer wird zusammen mit PLLA zur Präparation der Partikel verwendet. Die Synthese des Copolymers erfolgt in Gegenwart von PLLA in den Miniemulsionströpfchen.

Werden Nanopartikel in den Blutkreislauf eines Organismus eingebracht, so lagern sich Proteine auf der Oberfläche ab. Die Makrophagen erkennen die so markierten Nanopartikel und phagozytieren sie. Dies führt schließlich zur Entfernung der Nanopartikel aus dem Blutkreislauf, wodurch sie ihren Bestimmungsort nicht mehr erreichen können. Durch PEG-Gruppen auf der Oberfläche der Partikel kann die Adsorption von Proteinen verhindert werden. Dadurch umgehen die Partikel der Erkennung durch die Makrophagen, womit die Verweildauer im Blutkreislauf erhöht wird. ^[140]

Die Herstellung der PLLA/P(PEG-*co*-St)-Kompositpartikel erfolgt über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Polymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik. Je nach Kettenlänge des verwendeten PEG-Monomers kann es in der Wasserphase (2080 und 1100 g/mol) oder in der Chloroformphase (1100 und 300 g/mol) gelöst werden. Es wird untersucht, ob PEGylierte Kompositpartikel synthetisiert werden können und welchen

Einfluss der Lösungsort oder die Kettenlänge des PEG-Monomers auf Kompositpartikel und die Copolymerzusammensetzung hat.

Die erhaltenen Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Teilchengröße zwischen 130 und 170 nm, je nach verwendeter Konzentration und Kettenlänge des PEG-Monomers. Bei einer ursprünglich eingesetzten Menge von 30 Gew.-% PEG werden kleinere Partikel gebildet als bei 10 Gew.-% und mit steigender PEG-Monomerkettenlänge werden größere Partikel erhalten (siehe Tab. 26). Die Partikelgrößenverteilung (PDI) nimmt dabei Werte zwischen 0,1 und 0,2 an, ohne erkennbaren Trend. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie wurden der Monomerumsatz und die Copolymerzusammensetzung bestimmt. Durch Integration über den Aromatenbereich zwischen 6,2 und 7,5 ppm (PS) und bei 3,6 ppm (PEG) können die Werte mit dem Quartett von PLLA bei 5,2 ppm verglichen werden (siehe Abb. 50). Der Monomerumsatz beträgt etwa 25 Gew.-% und ist mit den Werten, die bei der Copolymerisation von MAA und Styrol erhalten werden, vergleichbar. Die Zusammensetzung des Copolymers entspricht in etwa dem eingesetzten Monomerverhältnis. Mit steigender Kettenlänge des eingesetzten PEG-Monomers erhöht sich die Anzahl an Polyethylenglycolsegmenten im Copolymer etwas. Ob das PEG-Monomer dabei in der Wasserphase (MU156) oder in der Chloroformphase (MU157) gelöst wird, hat weder Einfluss auf die Partikelgröße, noch auf den Monomerumsatz oder die Copolymerzusammensetzung.

Tab. 26: *Verwendetes PEG-Monomer, Teilchengröße, Verteilung und Monomerumsatz der Kompositpartikel.*

Probenbezeichnung	PEG M_n [g/mol]	PEG [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]	Bemerkung
MU155-1	2080	30	70	166	0,11	24,1	PEG in Wasserphase gelöst
MU155-2		10	90	172	0,22	25,0	
MU156-1	1100	30	70	153	0,18	29,9	
MU156-2		10	90	156	0,16	26,3	
MU157-1	1100	30	70	148	0,10	28,9	PEG in Chloroformphase gelöst
MU157-2		10	90	156	0,19	25,3	
MU158-1	300	30	70	146	0,15	16,7	
MU158-2		10	90	130	0,12	24,0	

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde aus NMR-Messungen bestimmt.

TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel sind in Abb. 51 zu sehen. Die Morphologie ist mit den carboxylfunktionalisierten Kompositpartikeln vergleichbar, die durch Copolymerisation in Miniemulsion erhalten werden (siehe Abschnitt 5.2.1). Weder die Kettenlänge des

verwendeten PEG-Monomers noch der Lösungsort (Wasser oder Chloroform) oder das Monomerverhältnis beeinflussen die Partikelmorphologie.

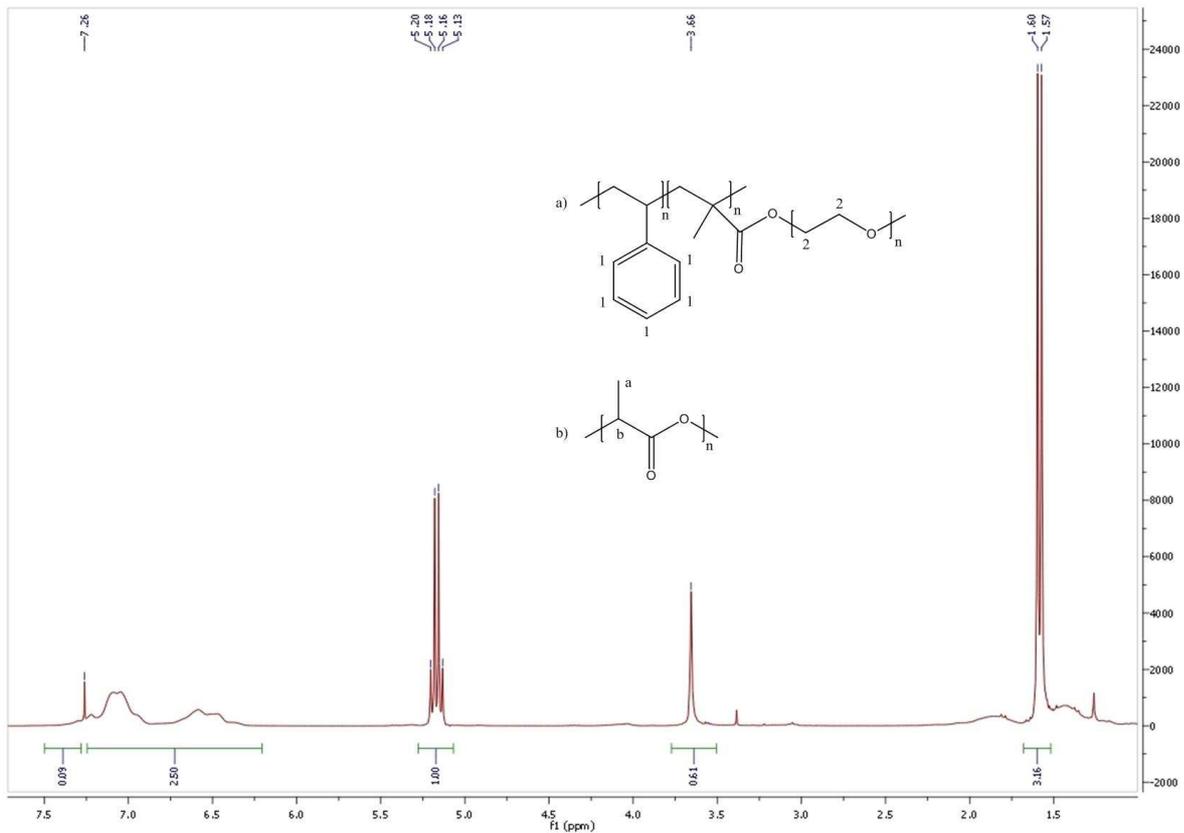
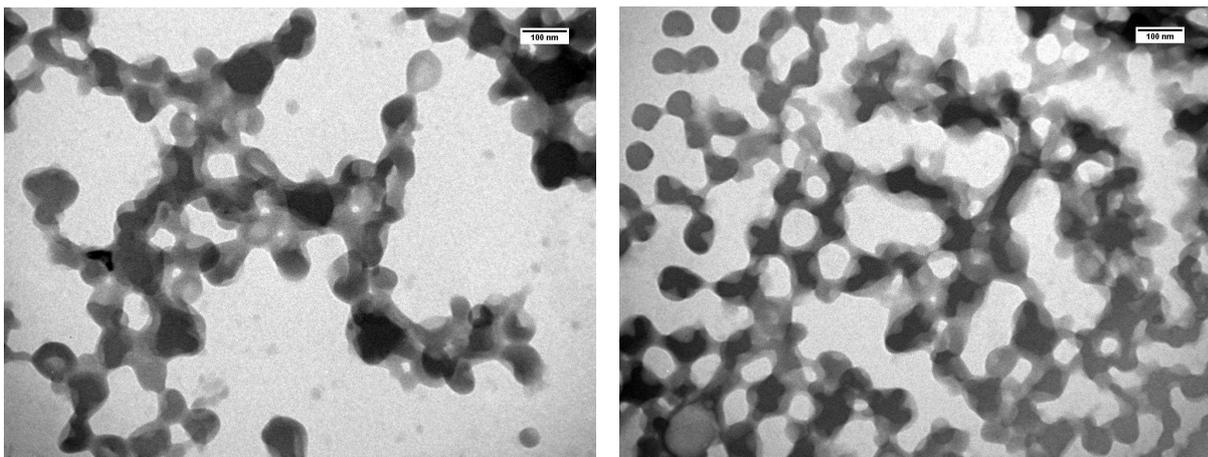


Abb. 50: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von Probe MU157-2 a) Strukturformel von Poly(PEG-co-St), b) Strukturformel von PLLA, δ [ppm] = 6,2 – 7,5 (m, 5H, 1-H); 5,2 (q, 1H, b-H); 3,7(m, 4H, 2-H); 1,6 (d, 3H, a-H).



a)

b)

Abb. 51: TEM-Aufnahmen der PEG-Kompositpartikel, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion: a) MU155-2 (10 Gew.-% PEG 2080, 90 Gew.-% Styrol), b) MU156-2 (10 Gew.-% PEG 1100, 90 Gew.-% Styrol).

5.3 Magnetische carboxyl- und aminofunktionalisierte PLLA-basierte Nanopartikel

Kompositpartikel aus PLLA und P(MAA-co-St) oder PLLA und P(AEMH-co-St) wurden über eine Kombination aus freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik in Miniemulsion hergestellt. Durch die zusätzliche Einkapselung von Eisenoxidpartikeln mit 25 oder 10 nm im Durchmesser sind die Kompositpartikel auch magnetisch. Die somit erhaltenen Teilchen vereinigen die Eigenschaften der beiden vorhergegangenen Kapitel (5.1 und 5.2). Sie sind superparamagnetisch und eignen sich beispielsweise als Kontrastmittel für die MRT, Hyperthermie oder als Wirkstofftransportsystem. Eine Oberflächenfunktionalisierung verändert die Zellaufnahme der Partikel und ermöglicht die spätere Anbindung von Aminosäure, Proteinen etc.

Es wird untersucht, welchen Einfluss die Eisenoxidpartikel auf die entstehende Morphologie und Oberflächenfunktionalisierung besitzen.

5.3.1 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln

Die Synthese der Kompositpartikel erfolgt durch freie radikalische Copolymerisation von MAA und Styrol in den Miniemulsionströpfchen in Gegenwart von PLLA und den hydrophobisierten Eisenoxidpartikeln (25 nm). Nach der Polymerisation wird das Chloroform verdampft, die beiden Polymere in den Tröpfchen dadurch gefällt, wodurch magnetische, funktionalisierte Partikel entstehen. Eine schematische Darstellung dieses Prozesses ist in Abb. 52 zu sehen.

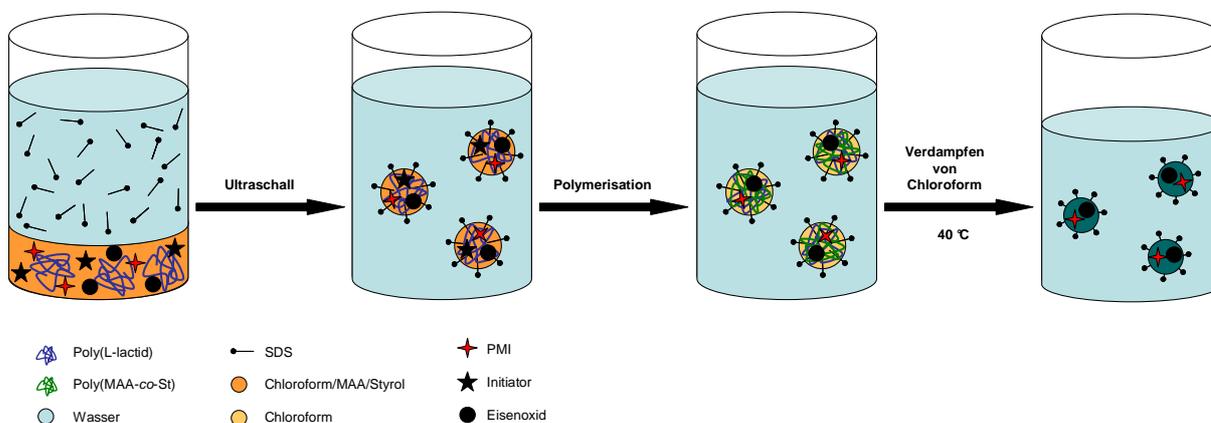


Abb. 52: Schematische Darstellung der Synthese der magnetischen Kompositpartikel durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion und anschließende Lösungsmittelverdampfung.

Die erhaltenen Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Teilchengröße von etwa 120 nm und eine Größenverteilung (PDI) von ca. 0,1 (siehe Tab. 27). Bei Verwendung von MAA entstehen minimal größere Partikel im Vergleich zu den Teilchen, bei denen Styrol als einziges Monomer polymerisiert wurde. Wie oben bereits erwähnt, entsteht durch die Polymerisation von MAA vermutlich eine Art haarige Struktur auf der Oberfläche, wodurch sich der Partikeldurchmesser erhöht. Der Monomerumsatz beträgt lediglich 15 Gew.-% und ist deutlich geringer als bei der Polymerisation ohne hydrophobisiertes Eisenoxid (24 Gew.-%). Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Eisenoxid beträgt etwa 77 Gew.-% und ist mit dem Wert, bei Verwendung von reinem PLLA, vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1.3.1).

Tab. 27: Partikelgröße, Monomerumsatz und Verkapselungseffizienz der Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Eisenoxid [Gew.-%] ^[d]
MU125-1	10	90	123	0,10	14,9	70,3
MU125-2	5	95	124	0,09	11,0	72,7
MU125-3	0	100	114	0,13	18,1	87,2

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[d] Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Eisenoxid wurde mittels ICP-OES bestimmt.

Eine TEM-Aufnahme der Kompositpartikel ist in Abb. 53 zu sehen. Unabhängig vom verwendeten Monomerverhältnis kann zwischen den beiden Polymeren keine Phasenseparation erkannt werden. Das Eisenoxid befindet sich auch hier vorzugsweise an einer Stelle am Rand der Partikel.

Zur Bestimmung der Anzahl an Carboxylgruppen wurde die Polyelektrolyttitration bei pH 2,5 und 9 durchgeführt. Je mehr MAA für die Polymerisation verwendet wird, umso höher ist auch die Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche der Partikel (siehe Tab. 28). Im Vergleich mit den Proben ohne Eisenoxid (MU115-(1-3)) ist die Carboxylgruppendichte bei den magnetischen Kompositpartikeln zwischen 40 und 60% geringer. Bei Partikeln aus Poly(acrylsäure-co-styrol) konnte dieser Effekt auch schon beobachtet werden.^[54] Die Carboxylgruppen lagern sich vermutlich nicht nur an der Grenzfläche Polymer/Wasser, sondern auch an der Grenzfläche Polymer/Eisenoxid an, was dann die Carboxylgruppendichte an der Grenzfläche zu Wasser verringert. Der geringere Polymerisationsumsatz ist ebenso für die niedrigere Carboxylgruppendichte verantwortlich.

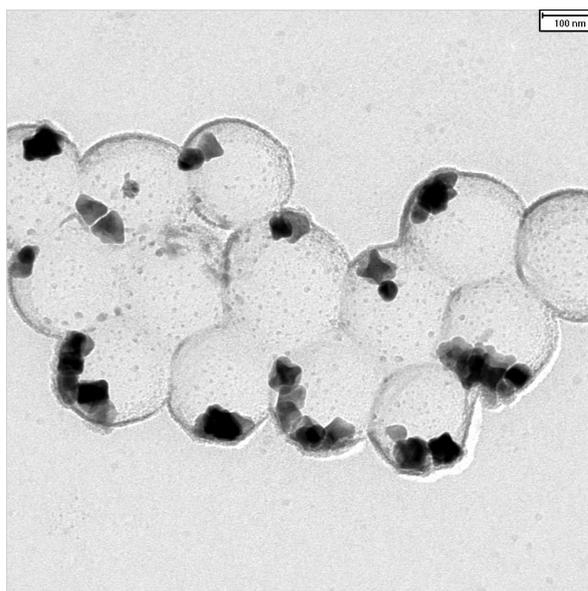


Abb. 53: TEM-Aufnahme der Kompositpartikel synthetisiert durch Copolymerisation in den Miniemulsionstropfen: MU125-3 (100 Gew.-% Styrol).

Tab. 28: Anzahl der Carboxylgruppen der magnetischen, funktionalisierten PLLA-Partikel, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Anzahl der Carboxylgruppen	
			pro Partikel	[1/nm ²]
MU125-1	10	90	103000	1,97
MU125-2	5	95	37800	0,94
MU125-3	0	100	33400	0,85

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

5.3.2 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln

Zur Herstellung der magnetischen, carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel wird zuerst P(MAA-co-St) durch freie radikalische Copolymerisation in Lösung synthetisiert. Anschließend wird eine Chloroformdispersion aus den redispergierten Eisenoxidpartikeln und dem gelösten PLLA zugegeben. Nach der Emulgierung wird das Chloroform aus den Tröpfchen verdampft, die Polymere dadurch gefällt und das Eisenoxid verkapselt. Eine schematische Darstellung dieses Prozesses ist in Abb. 54 zu sehen.

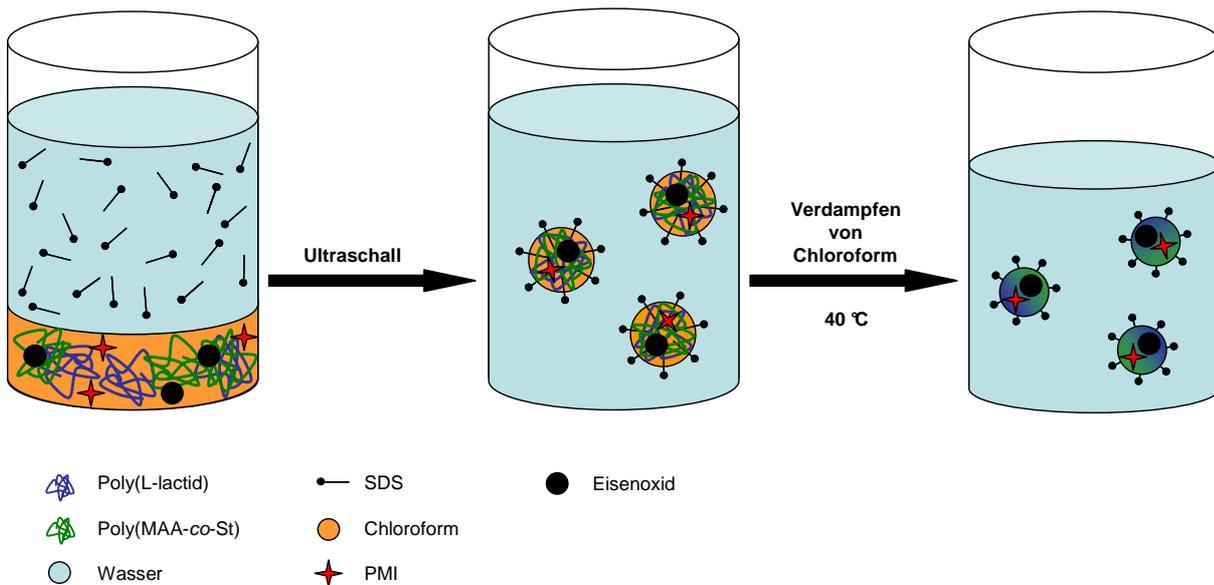


Abb. 54: Schematische Darstellung der Präparation magnetischer, carboxylfunktionalisierter Kompositpartikel unter Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Die magnetischen Kompositpartikel besitzen eine durchschnittliche Größe von 150 nm, bei Verwendung von 60 mg an hydrophobisiertem Eisenoxid oder 170 nm, wenn 150 mg eingesetzt wurden (siehe Tab. 29). Bei Verwendung von 150 mg an hydrophobisiertem Eisenoxid ist die Teilchengrößenverteilung mit einem PDI von 0,07 sogar etwas geringer gegenüber 0,11, wenn 60 mg eingesetzt wurden. Auch hier lässt sich erkennen, dass die Proben, die mit MAA hergestellt wurden, einen minimal größeren Durchmesser besitzen. Der Polymerisationsumsatz beträgt etwa 25 Gew.-% und die Verkapselungseffizienz der Eisenoxidpartikel etwa 78 Gew.-%.

Tab. 29: Partikelgröße, eingesetzte Menge an hydrophobisiertem Eisenoxid, Monomerumsatz und Verkapselungseffizienz bei der Herstellung der Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	eingesetztes hydrophob. Eisenoxid [mg] ^[b]	Teilchengröße [nm] ^[c]	PDI ^[c]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[d]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Eisenoxid [Gew.-%] ^[e]
MU127-1	5	95	60	150	0,10	25,7	74,5
MU127-2	0	100		144	0,11	24,5	73,0
MU127-3	5	95	150	172	0,06	26,3	82,0
MU127-4	0	100		170	0,08	25,3	82,0

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Bezogen auf die Menge an verwendetem PLLA.

[c] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[d] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[e] Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Eisenoxid wurde mittels ICP-OES bestimmt.

TEM-Aufnahmen der magnetischen und funktionalisierten Kompositpartikel sind in Abb. 55 zu sehen. Bei Verwendung von MAA entstehen hemisphärische Partikel, die mit den Partikeln ohne Eisenoxid vergleichbar sind. Wird Styrol als einziges Monomer verwendet, entstehen Partikel mit einer Morphologie zwischen hemisphärisch und janusartig. Ohne Eisenoxid entstehen Janus-Partikel. Somit beeinflusst das Eisenoxid die Phasenseparation der beiden Polymere.

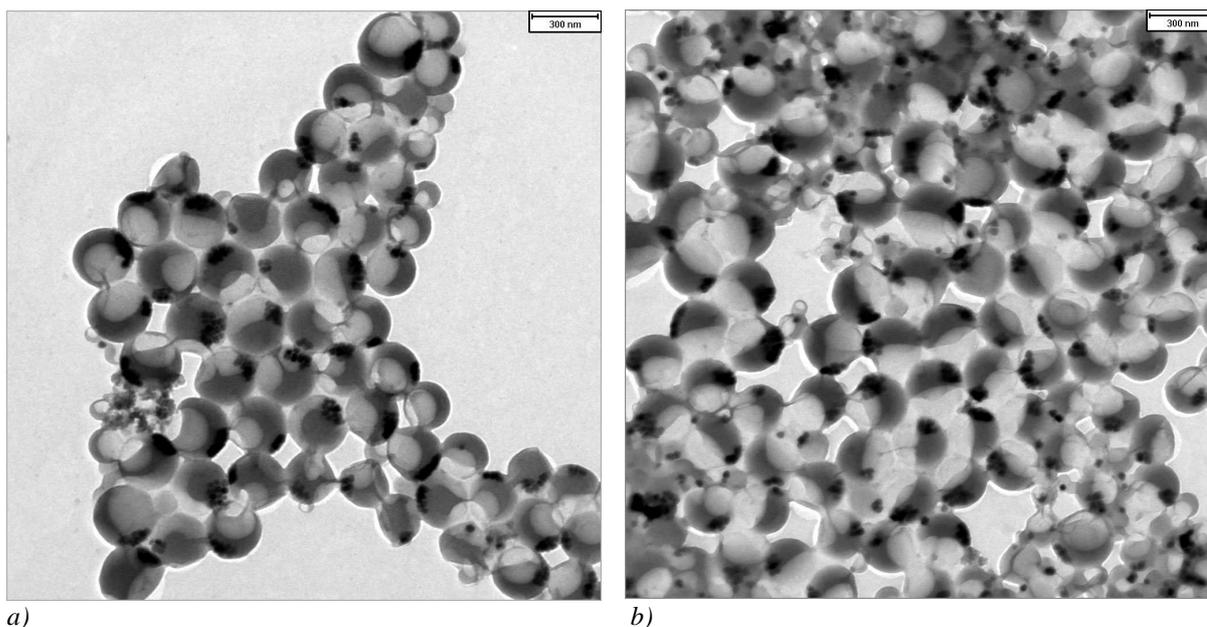


Abb. 55: TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren und Eisenoxidpartikeln: a) MU127-1 (5 Gew.-% MAA, 95 Gew.-% Styrol), b) MU122-2 (100 Gew.-% Styrol).

Die Anzahl der Carboxylgruppen wurde wie oben beschrieben bestimmt und die Ergebnisse sind in Tab. 30 zusammengefasst. Bei Verwendung von MAA entstehen funktionalisierte Kompositpartikel mit 1,55 (MU127-1) beziehungsweise 1,77 Carboxylgruppen pro nm^2 (MU127-3) auf der Oberfläche. Ohne MAA besitzen die Teilchen 0,70 (MU127-2) oder 0,84 Carboxylgruppen pro nm^2 (MU127-4). Die Werte liegen damit zwischen 5 und 20% unterhalb der Teilchen, die ohne Verwendung von Eisenoxid hergestellt wurden. Wie oben schon beschrieben, lagern sich die Carboxylgruppen zusätzlich an der Grenzfläche Polymer/Eisenoxid an und stehen dadurch für die Grenzfläche Polymer/Wasser nicht mehr zur Verfügung. Hierdurch verändert sich wahrscheinlich die Grenzflächenspannung, was die Phasenseparation der beiden Polymere und somit die Morphologie ebenfalls beeinflusst. Die Verwendung von mehr Eisenoxidpartikeln führt zu keiner weiteren Reduktion der Carboxylgruppen auf der Oberfläche der Teilchen. Bei Verwendung von 150 mg an

hydrophobisiertem Eisenoxid werden sogar minimal mehr Carboxylgruppen gemessen als bei 60 mg.

Tab. 30: Anzahl der Carboxylgruppen der magnetischen, funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	eingesetztes hydrophob. Eisenoxid [mg] ^[b]	Anzahl der Carboxylgruppen	
				pro Partikel	[1/nm ²]
MU127-1	5	95	60	97300	1,55
MU127-2	0	100		43800	0,70
MU127-3	5	95	150	148000	1,77
MU127-4	0	100		61200	0,84

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Eisenoxid wurde mittels ICP-OES bestimmt.

5.3.3 Herstellung von magnetischen, carboxylfunktionalisierten PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikeln aus zwei vorgefertigten Polymeren mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln

Die magnetischen, carboxylfunktionalisierten Kompositpartikel wurden analog zu Abschnitt 5.3.2 aus zwei vorgefertigten Polymeren hergestellt, nur dass 10 nm Magnetitpartikel an Stelle von 25 nm Eisenoxidpartikeln verkapselt wurden. Bei Verwendung von 60 mg Magnetit entstehen Partikel mit etwa 180 nm Durchmesser (siehe Tab. 31). Wird 150 mg eingesetzt, bilden sich etwas größere Teilchen mit 200 nm. Die Partikel sind etwas größer als die Teilchen ohne Eisenoxid oder mit 25 nm Eisenoxid.

Tab. 31: Partikelgröße, eingesetzte Menge an hydrophobisiertem Magnetit, Monomerumsatz und Verkapselungseffizienz bei der Herstellung der Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	eingesetztes hydrophob. Magnetit [mg] ^[b]	Teilchengröße [nm] ^[c]	PDI ^[c]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[d]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Magnetit [Gew.-%] ^[e]
MU140-1	5	95	60	181	0,09	26,9	93,5
MU140-2	0	100		180	0,09	24,7	91,4
MU140-3	5	95	150	212	0,09	26,0	89,5
MU140-4	0	100		193	0,02	25,8	90,1

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Bezogen auf die verwendete Menge an PLLA.

[c] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[d] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[e] Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Magnetit wurde mittels ICP-OES bestimmt.

TEM-Aufnahmen sind in Abb. 56 zu sehen. Unabhängig vom verwendeten Monomerverhältnis oder der Menge an eingesetztem Magnetit entstehen Partikel mit einer hemisphärischen Struktur. Wie oben schon erwähnt, beeinflusst das Magnetit die Phasenseparation der beiden Polymere. Janus-Partikel, wie bei der Verwendung von PLLA und PS, werden in Gegenwart von Magnetit nicht erhalten.

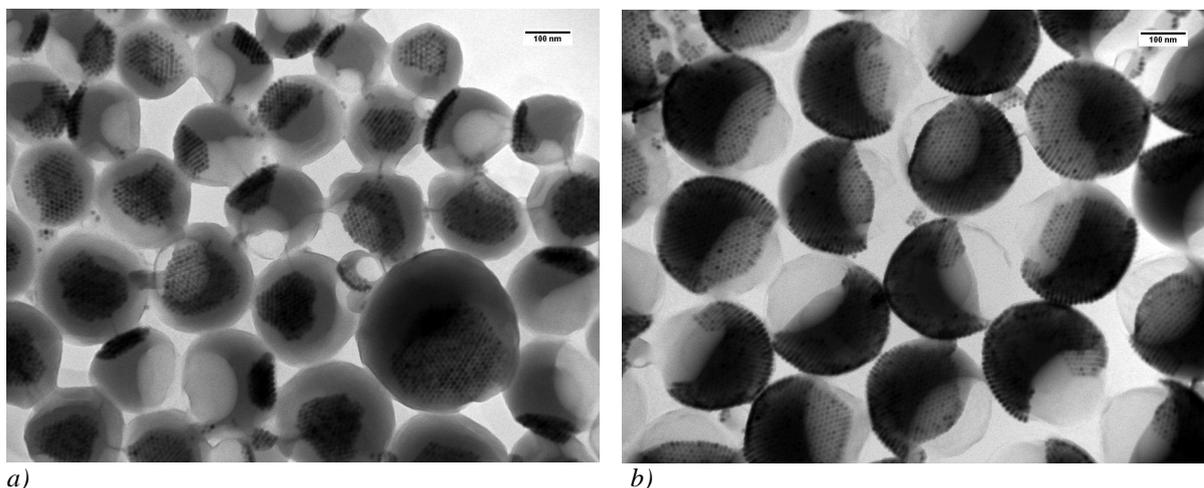


Abb. 56: TEM-Aufnahmen der Kompositpartikel hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren und Magnetitpartikeln: a) MU140-3 (5 Gew.-% MAA, 95 Gew.-% Styrol), b) MU140-4 (100 Gew.-% Styrol).

Die Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche der Partikel wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Die erhaltenen Werte sind gleich groß oder etwas höher als bei den Teilchen, die ohne Magnetit hergestellt wurden (siehe Tab. 32). Eine Verringerung der Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche wie bei der Verkapselung von 25 nm Eisenoxidpartikeln wird bei den 10 nm Magnetitpartikeln nicht beobachtet.

Tab. 32: Anzahl der Carboxylgruppen der magnetischen, funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt aus zwei vorgefertigten Polymeren.

Probenbezeichnung	MAA [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	eingesetztes hydrophob. Magnetit [mg] ^[b]	Anzahl der Carboxylgruppen	
				pro Partikel	[1/nm ²]
MU140-1	5	95	60	175000	1,96
MU140-2	0	100		89800	1,00
MU140-3	5	95	150	217000	2,29
MU140-4	0	100		116000	1,29

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Bezogen auf die verwendete Menge an PLLA.

Magnetische und carboxylfunktionalisierte PLLA-basierte-Kompositpartikel lassen sich analog zu Kapitel 5.2 mit einer Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer

Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik synthetisieren. Sowohl Eisenoxidpartikel mit 25 nm als auch Magnetitpartikel mit 10 nm können dabei in den Kompositpartikeln verkapselt werden. Bei Polymerisation in den Miniemulsionströpfchen in Gegenwart von PLLA und den Eisenoxidpartikeln, werden die kleinsten Partikel erhalten. Im Vergleich zu den analogen Proben ohne Verkapselung der Eisenoxidpartikel ist der Polymerisationsumsatz deutlich niedriger und auch die Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche ist geringer. Beide Ansätze (mit und ohne Eisenoxid) liefern Partikel ohne deutlich sichtbare Phasenseparation der Polymere.

Die Verwendung zweier vorgefertigter Polymere führt zur Bildung von Partikeln mit einer hemisphärischen Morphologie, unabhängig von der eingesetzten Teilchengröße des Eisenoxides. Janus-Partikel werden in Gegenwart der Eisenoxide nicht mehr ausgebildet. Somit verändern die Eisenoxidpartikel die Phasenseparation der Polymere minimal. Bei Verkapselung von 25 nm Eisenoxidteilchen ist die Carboxylgruppendichte geringer und bei Verkapselung von 10 nm Magnetit in etwa gleich groß oder etwas höher im Vergleich zu den Partikeln, die ohne Verwendung von Eisenoxidpartikeln hergestellt wurden. Vermutlich lagern sich die Carboxylgruppen des funktionalisierten Polystyrols an die Grenzfläche Polymer/Eisenoxid an und stehen somit der Polymer/Wasser-Grenzfläche nicht mehr zur Verfügung.

5.3.4 Herstellung von magnetischen, aminofunktionalisierten PLLA/P(AEMH-co-St)-Kompositpartikeln durch radikalische Copolymerisation in Miniemulsion mit Verkapselung von 10 nm Magnetitpartikeln

Die Synthese der magnetischen, aminofunktionalisierten Kompositpartikel erfolgt analog zu Abschnitt 5.2.3, nur dass zusätzlich in der organischen Phase Magnetit mit 10 nm redispergiert wurde. PLLA und das hydrophobisierte Magnetit werden in der organischen Phase gelöst/redispergiert. Nach der Emulgierung wird die Polymerisation von Styrol und AEMH in den Tröpfchen durchgeführt und anschließend das organische Lösungsmittel verdampft, wodurch die beiden Polymere gefällt werden und das Magnetit verkapselt wird.

Je mehr AEMH für die Polymerisation verwendet wird, umso größer sind die Kompositpartikel und die Partikel, die ohne AEMH synthetisiert wurden, besitzen die kleinsten Radien (siehe Tab. 33). Dies wurde auch ohne Verkapselung von Magnetit beobachtet (siehe Abschnitt 5.2.3). Durch die Verwendung von Magnetit erhöht sich die Viskosität der organischen Phase, wodurch nach dem Schallen größere Tropfen und nach dem Verdampfen von Chloroform schließlich größere Partikel erhalten werden. Wie auch schon

bei der Verkapselung der Eisenoxidteilchen in den carboxylfunktionalisierten Partikeln beobachtet werden konnte, verringert sich der Polymerisationsumsatz in Gegenwart des Eisenoxides. Die Verkapselungseffizienz des Magnetits beträgt etwa 65 Gew.-%, unabhängig vom eingesetzten Monomerverhältnis.

Tab. 33: Partikelgröße und Monomerumsatz der magnetischen Kompositpartikel.

Probenbezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Teilchengröße [nm] ^[b]	PDI ^[b]	Monomerumsatz [Gew.-%] ^[c]	Verkapselungseffizienz an hydrophob. Magnetit [Gew.-%] ^[d]
MU144-2	10	90	197	0,14	23,8	64,2
MU144-3	5	95	193	0,13	20,9	65,8
MU144-4	0	100	179	0,15	19,7	64,6

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

[b] Die Teilchengröße und deren Verteilung wurden mit DLS-Messungen bestimmt.

[c] Der Monomerumsatz wurde gravimetrisch bestimmt.

[d] Die Verkapselungseffizienz an hydrophobisiertem Magnetit wurde mittels ICP-OES bestimmt.

Die Morphologie der Partikel wurde mittels TEM untersucht (siehe Abb. 57). Bei allen drei Proben handelt es sich um hemisphärische Partikel, unabhängig vom eingesetzten Monomerverhältnis. Auch hier zeigt sich wieder der Einfluss der Magnetitpartikel auf die Phasenseparation der beiden Polymere. Mit 10 und 5 Gew.-% an AEMH entstehen sowohl mit als auch ohne Magnetit hemisphärische Teilchen. Ohne AEMH bilden sich aus Polystyrol und PLLA Janus-Partikel, in Gegenwart von Magnetit aber Teilchen mit einer hemisphärischen Struktur. Möglicherweise beeinflusst die höhere Viskosität der organischen Phase die Separation der beiden Polymere.

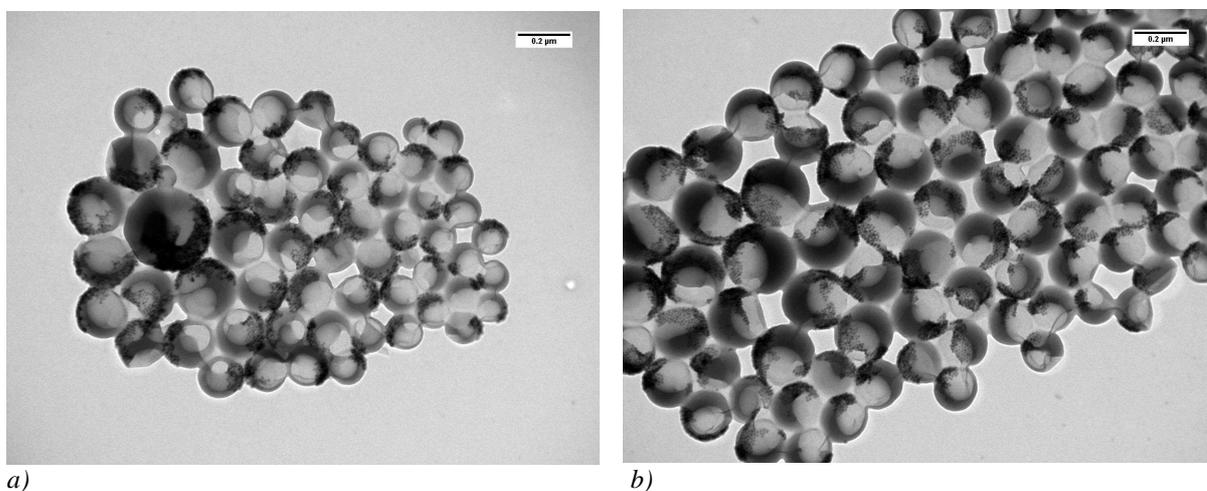


Abb. 57: TEM-Aufnahmen der magnetischen, aminofunktionalisierten Kompositpartikel, synthetisiert durch Copolymerisation in Miniemulsion: a) MU144-3 (5 Gew.-% AEMH, 95 Gew.-% Styrol), b) MU144-4 (100 Gew.-% Styrol).

Die Bestimmung der Anzahl an Amino- und Carboxylgruppen auf der Partikeloberfläche erfolgte durch Polyelektrolyttitration analog zu Abschnitt 5.2.3. Bei Verwendung von 10 Gew.-% AEMH für die Copolymerisation entstehen Kompositpartikel mit 3,57 Aminogruppen pro nm^2 (siehe Tab. 34). Dieser Wert verringert sich auf 1,50 Aminogruppen pro nm^2 , wenn nur die Hälfte des aminofunktionalisierten Monomers verwendet wird. Die Anzahl an Carboxylgruppen beträgt bei allen drei Proben etwa 1,7 pro nm^2 . Sowohl die Anzahl an Amino- als auch an Carboxylgruppen ist deutlich größer als bei den Proben, die ohne Magnetit hergestellt wurden (siehe Abschnitt 5.2.3). Betrachtet man die TEM-Aufnahmen, so lässt sich erkennen, dass sich die Magnetitteilchen am Rand der Kompositpartikel befinden, wodurch die Oberfläche strukturiert wird. Zur Berechnung der Partikeloberfläche wird aber angenommen, dass es sich um Kugeln mit einer planen Oberfläche handelt. Somit ist die tatsächlich vorhandene Oberfläche größer als angenommen und der berechnete Wert der funktionellen Gruppen pro nm^2 wird zu hoch. Zusätzlich könnte sich ein Teil der Ölsäure von den Magnetitteilchen lösen und sich an der Grenzfläche zu Wasser anlagern, wodurch die Carboxylgruppendichte weiter erhöht würde.

Tab. 34: Anzahl der Amino- und Carboxylgruppen der magnetischen, funktionalisierten PLLA-Partikel, hergestellt durch Copolymerisation in Miniemulsion.

Proben- bezeichnung	AEMH [Gew.-%] ^[a]	Styrol [Gew.-%] ^[a]	Anzahl der			
			Amino- gruppen pro Partikel	Amino- gruppen [1/nm ²]	Carboxyl- gruppen pro Partikel	Carboxyl- gruppen [1/nm ²]
MU144-2	10	90	309000	3,57	138000	1,60
MU144-3	5	95	122000	1,50	153000	1,87
MU144-4	0	100	0	0	101000	1,75

[a] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Monomer (1 g).

Magnetische und aminofunktionalisierte Kompositpartikel können über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Wie auch schon bei den carboxylfunktionalisierten Partikeln beobachtet werden konnte, wird in Gegenwart von Eisenoxidteilchen ein deutlich geringerer Polymerisationsumsatz erhalten. Nur bei den Partikeln, die ohne AEMH hergestellt wurden, zeigen die Magnetitpartikel einen Einfluss auf die Morphologie der Kompositpartikel. Es entstehen dann hemisphärische und keine janusartigen Teilchen. Die restlichen Proben besitzen mit und ohne Magnetit die gleiche Morphologie.

6 Zusammenfassung

Hydrophobisierte Eisenoxidpartikel mit 25 oder 10 nm im Durchmesser und der Fluoreszenzfarbstoff PMI lassen sich mit Hilfe der Miniemulsion und Lösungsmittelverdampfungstechnik erfolgreich in dem bioabbaubaren Polymer Poly(L-lactid) verkapseln. Die erhaltenen Partikeln besitzen eine durchschnittliche Größe von 120 nm (mit 25 nm Eisenoxid) oder 130 bis 180 nm (mit 10 nm Magnetit) und zeigen eine hohe Stabilität in der wässrigen Phase. Die Eisenoxidpartikel zeigen superparamagnetische Eigenschaften und durch die Verkapselung in einem Polymer ändert sich die Sättigungsmagnetisierung nur minimal.

Zellexperimente mit mesenchymalen Stammzellen zeigen sehr gute Partikelaufnahme bei exzellenter Viabilität der Zellen. Sowohl die Differenzierungsfähigkeit der MSCs als auch der Phänotyp werden durch die Partikelaufnahme nicht verändert. Die markierten MSCs lassen sich von den Negativkontrollen unterscheiden und können auch in vivo im MRT nachgewiesen werden.

Die magnetischen Eigenschaften der PLLA-Partikel und die Möglichkeit hydrophobe Moleküle (z.B. Farbstoffe, medizinische Wirkstoffe, etc.) in die Polymermatrix einzubringen, prädestinieren die Partikel als Transportsystem für medizinische Wirkstoffe und als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie.

Funktionalisierte PLLA/P(MAA-co-St)-Kompositpartikel können über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Je nach Syntheseroute des Copolymers werden Nanopartikel mit einem Durchmesser zwischen 130 und 180 nm erhalten. Die Morphologie der erhaltenen Nanopartikel kann dabei, je nach gewählter Syntheseroute und Monomerverhältnis, zwischen homogen, hemisphärisch und janusartig variiert werden. Bei Verwendung von mehr Methacrylsäure kann eine höhere Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche der Partikel nachgewiesen werden. Bis zu 4,99 Carboxylgruppen pro nm² werden erreicht. Die Copolymerisation in Miniemulsion führt dabei zu einer höheren Carboxylgruppendichte auf der Oberfläche der Teilchen, als bei der Verwendung von zwei vorgefertigten Polymeren während der Emulgierung. Aus den TEM-Aufnahmen kann dieser Sachverhalt erklärt werden. Hemisphärische- oder Janus-Partikel werden bei Verwendung von zwei vorgefertigten Polymeren erhalten, während bei der Copolymerisation in Miniemulsion homogenere Partikel entstehen.

Funktionalisierte PLLA/P(AEMH-*co*-St)-Kompositpartikel mit Amino- und Carboxylgruppen auf der Oberfläche können ebenso über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Je nach Syntheseroute des Copolymers werden Nanopartikel mit einem Durchmesser zwischen 150 und 170 nm erhalten. Die Morphologie kann zwischen hemisphärisch und janusartig, je nach verwendeter Syntheseroute oder Monomerverhältnis, variiert werden. Bis zu 0,56 Aminogruppen und 0,80 Carboxylgruppen pro nm² werden erreicht. Auch hier führt die Copolymerisation in Miniemulsion zu einer höheren Aminogruppendichte auf der Oberfläche als bei der Verwendung zweier vorgefertigter Polymere.

Auch PLLA/P(PEG-*co*-St)-Kompositpartikel können über eine Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt werden. Je nach Monomerverhältnis und Molekulargewicht des eingesetzten PEG-Monomers entstehen Kompositpartikel zwischen 130 und 170 nm. In den TEM-Aufnahmen kann keine Phasenseparation der beiden Polymere beobachtet werden.

Magnetische und funktionalisierte PLLA-basierte-Kompositpartikel lassen sich analog mit einer Kombination aus Miniemulsion, freier radikalischer Copolymerisation und Lösungsmittelverdampfungstechnik synthetisieren. Eisenoxidpartikel mit 25 sowie 10 nm im Durchmesser können dabei in den Kompositpartikeln verkapselt werden. Je nach verwendeter Syntheseroute oder Eisenoxid entstehen dabei Teilchen mit einer durchschnittlichen Partikelgröße zwischen 110 und 210 nm. Die sich ausbildende Morphologie wird nicht nur von der Syntheseroute oder dem Monomerverhältnis, sondern auch durch das Eisenoxid beeinflusst. Bei Verwendung von 25 nm Eisenoxidpartikel besitzen die Kompositteilchen eine geringere Carboxylgruppeneichte auf der Oberfläche, bei 10 nm Magnetitpartikeln wird dies nicht beobachtet und die Anzahl der funktionellen Gruppen auf der Oberfläche ist gleich groß oder etwas höher als bei den Kompositpartikeln ohne Magnetit. Ebenso können auch magnetische Kompositpartikel hergestellt werden, die sowohl Amino- als auch Carboxylgruppen auf der Oberfläche besitzen.

7 Summary

Hydrophobic iron oxide nanoparticles with 25 or 10 nm in diameter and the fluorescent dye PMI were successfully loaded into poly(L-lactide) using the combination of miniemulsion and solvent evaporation techniques. The obtained particles have an average diameter of 120 nm (with 25 nm iron oxide) or 130 to 180 nm (with 10 nm magnetite) and show high stability in the aqueous phase. The iron oxide particles show superparamagnetic behavior and the saturation magnetization changes only slightly by encapsulation into the polymer.

Cell experiments with mesenchymal stem cells show very good particle uptake and excellent cell viability. The ability of the MSCs to differentiate as well as the phenotype are not changed by the particle uptake. Labeled MSCs can be distinguished from the negative control and can be detected in vivo in MRI as well.

The magnetic properties of the PLLA particles and the possibility to encapsulate hydrophobic molecules (e.g. dyes, drugs) into the polymer matrix predestines these particles for magnetically targeted drug delivery and as contrast agent for magnetic resonance imaging.

Functionalized PLLA/P(MAA-*co*-St) composite particles can be synthesized using a combination of miniemulsion, free radical copolymerization and solvent evaporation techniques. Depending on the synthesis route of the copolymer, nanoparticles between 130 and 180 nm in diameter are received. The morphology of the obtained nanoparticles can be altered by the synthesis route or the monomer ratio between homogeneous, hemispherical or Janus-like. The usage of more methacrylic acid leads to higher carboxyl group density on the surface of the particles. Up to 4.99 carboxyl groups per nm² are obtained. Copolymerization in miniemulsion leads to higher carboxyl group densities on the surface of the particles than by usage of two preformed polymers during the emulsification. This can be explained by the TEM pictures showing hemispherical or Janus particles by usage of two preformed polymers and more homogeneous particles by copolymerization in miniemulsion.

Functionalized PLLA/P(AEMH-*co*-St) composite particles with amino and carboxyl groups on the surface can also be synthesized by a combination of miniemulsion, free radical copolymerization and solvent evaporation techniques. Depending on the synthesis route of the copolymer composite particles between 150 and 170 nm in diameter are obtained. The morphology can be changed between hemispherical or januslike depending on the synthesis route or the monomer ratio. Up to 0.56 amino groups and 0.80 carboxyl groups per nm² are achieved. Copolymerization in miniemulsion leads to a higher amino group density on the

surface of the particles than by usage of two preformed polymers for the miniemulsion as well.

PLLA/P(PEG-*co*-St) composite particles can be synthesized using a combination of miniemulsion, free radical copolymerization and solvent evaporation techniques as well. Depending on the monomer ratio or the molecular weight of the used PEG monomer composite particles between 130 and 170 nm are obtained. TEM pictures show no visible phase separation of the two polymers.

Magnetic and functionalized PLLA based composite particles can be analog synthesized using a combination of miniemulsion, free radical copolymerization and solvent evaporation techniques. Iron oxide particles with 25 as well as 10 nm in diameter were encapsulated into the composite particles. Depending on the synthesis route or the used iron oxide nanoparticles with an average diameter from 110 till 210 nm are obtained. The formed morphology does not only depend on the synthesis route or the monomer ratio but also on the use of iron oxide. The usage of 25 nm iron oxide particles reduces the amount of carboxyl groups on the surface. By usage of 10 nm magnetite the same or slightly higher amount of functional groups on the particle surface can be detected in comparison to the composite particles prepared without iron oxide particles. Magnetic composite particles with amino- and carboxyl groups on the surface can be prepared as well.

8 Anhang

8.1 Geräte und Methoden

Dynamische Lichtstreuung

Die Teilchengröße und deren Verteilung wurde durch dynamische Lichtstreuung mit einem Malvern Nano-Zetasizer (Messwinkel 173°, 25 °C) oder einem PSS NICOMP 380 (Messwinkel 90°, 23 °C) bestimmt.

Gel-Permeations-Chromatographie

Zur Bestimmung des Molekulargewichts durch Gel-Permeations-Chromatographie wurden 5 mg Polymer in 1 mL Chloroform oder 2 mg Polymer in 1 mL THF gelöst und durch eine PTFE Membran (Porengröße 0,45 µm) filtriert. *Chloroform-Anlage*: Eine Dionex P580 Pumpe, zwei PSS SDV Säulen (5 µm Partikelgröße, linear M), erwärmt auf 30 °C und ein Waters RI-Detektor 410 wurden verwendet. *THF-Anlage*: Eine Waters 515 Pumpe, drei PSS SDV Säulen (10 µm Partikelgröße), erwärmt auf 30 °C und ein ERC RI-101-Detektor wurden verwendet. Die Kalibrierung beider Anlagen erfolgte mit Polystyrol unterschiedlicher Molekulargewichte und enger Molekulargewichtsverteilung von PSS (Mainz).

Kernmagnetresonanzspektroskopie (NMR)

Für die ¹H-NMR-Messungen wurden ca 15 – 20 mg der gefriergetrockneten Kompositpartikel mit etwa 0,6 mL Deuteriochloroform oder DMSO-d⁶ versetzt und mit einem Avance 300 von Bruker gemessen.

Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)

Zur Bestimmung der Verkapselungseffizienz der Eisenoxidpartikel wurde der Eisengehalt der Dispersionen mittels ICP-OES gemessen. Hierfür wurden die Dispersionen mit einer 0,75%igen Tensidlösung 1:100 verdünnt. Verwendet wurde das gleiche Tensid, welches für die Präparation der entsprechenden Partikel verwendet wurde. Die Messungen erfolgten auf einem Activa M von Horiba Jobin Yvon.

Oberflächenladungsdichte

Die Bestimmung der Oberflächenladungsdichte erfolgte durch Polyelektrolyttitration. Hiefür wurde der Partikelladungsdetektor PCD 02 oder PCD 03 von Mütek und das Titriergerät 702 SM von Methrom verwendet. Als Titrator wurde eine 0,001 molare Poly-DADMAC- oder PES-Na-Lösung eingesetzt. Die Konzentration der Latizes betrug zwischen 0,01 und 0,02 Gew.-%.

Potentiometrische Titration

Die Menge an Carboxylgruppen im Copolymer wurde mittels potentiometrischer Titration bestimmt. Hierfür wurden das Copolymer oder die Kompositpartikel mit THF/Wasser versetzt. Die Kompositpartikel wurden anschließend filtriert. Zur Titration wurde ein TITRONIC universal und ein Lab 850, beide von Schott Instruments, verwendet. Die Titration wurde mit 0,1 M NaOH durchgeführt.

Präparative Ultrazentrifugation

Um Informationen über die Dichte und Dichteverteilung der Partikel zu erhalten, wurden Ultrazentrifugationen im Dichtegradienten durchgeführt. Zuckerlösungen mit unterschiedlicher Konzentration wurden hierfür in abnehmender Dichte übereinander geschichtet und anschließend die Dispersion aufgetragen. Die Ultrazentrifugationen wurden mit zwei verschiedenen Zuckerdichtegradienten durchgeführt:

1. Wasser ($\rho = 1,00 \text{ g/cm}^3$), 25%ig konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,09 \text{ g/cm}^3$), 50%ig konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,17 \text{ g/cm}^3$) und konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,34 \text{ g/cm}^3$).
2. 50%ig konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,17 \text{ g/cm}^3$), 65%ig konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,22 \text{ g/cm}^3$), 85%ig konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,29 \text{ g/cm}^3$) und konzentrierte Zuckerlösung ($\rho = 1,34 \text{ g/cm}^3$).

Die Proben wurden bei 4 °C im Vakuum, unter Verwendung einer Beckman L8-55M Ultrazentrifuge mit einem SW 41 Ti Rotor, 2 h lang bei 41000 U/min (entspricht 288000 x g) zentrifugiert.

Rasterelektronenmikroskopie

Für die Rasterelektronenmikroskopie wurde ein S5200 oder SU8000 von Hitachi verwendet. Die Dispersionen wurden verdünnt, auf ein Glasplättchen oder einen Siliziumwafer

aufgetropft und getrocknet. Zur Erhöhung der Stabilität wurden die Proben anschließend mit Platin besputtert.

Röntgenpulverdiffraktometrie

Zur Bestimmung der Art des Eisenoxides wurden die Eisenoxidpartikel durch Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert. Verwendet wurde hierfür ein PANalytical XPert Pro oder ein Bruker D8 Advance mit Cu K_{α} ($\lambda = 0.154$ nm) Röntgenstrahlung.

Thermogravimetrische Analyse

Die Bestimmung der Ölsäuremenge der hydrophobisierten Eisenoxidpartikel erfolgte mittels thermogravimetrischer Analyse. Verwendet wurde hierfür ein Mettler Toledo TGA/SDTA 851°. Die Proben wurden in einer Stickstoffatmosphäre von Raumtemperatur bis auf 1100 °C erhitzt und hierbei die Änderung der Masse protokolliert. Die Heizrate betrug 10 °C/min.

Transmissionselektronenmikroskopie

Für die Transmissionselektronenmikroskopie wurde ein Philips EM 400 oder ein Zeiss 902 verwendet, die beide mit einer Beschleunigungsspannung von 80 kV arbeiten. Die Aufnahmen der Eisenoxidpartikel in Hochauflösung erfolgte mit einem FEI Tecnai F20 und einer Beschleunigungsspannung von 200 kV. Die Proben wurden verdünnt, auf ein mit Kohle bedampftes Kupfergrid (300 mesh) aufgetropft und getrocknet. Sofern die Proben PLLA enthielten, wurden sie anschließend zur Verbesserung des Kontrastes und zur Erhöhung der Stabilität erneut mit Kohle bedampft.

Ultraschall

Die Miniemulsionen wurden durch Ultraschall, unter Eiskühlung mit einem Branson Sonifier W450-D und einer ½-Zollspitze, hergestellt.

UV/Vis-Spektrometrie

Die Bestimmung der Menge an verkapseltem PMI erfolgte mittels UV/Vis-Spektrometrie. 5,6 mg der gefriergetrockneten Partikel wurden in 1 g Chloroform gelöst und die Messungen auf einem UV/Vis-Spektrometer λ 16 von Perkin Elmer durchgeführt. Die Absorption der Lösung wurde bei 479 nm gemessen, was einem Peakmaximum von PMI entspricht.

Vibrationsmagnetometrie

Die magnetischen Eigenschaften der Partikel wurden durch Vibrationsmagnetometrie charakterisiert. Verwendet wurde ein LakeShore 735 oder ein Oxford Instruments Maglab Vibrating Sample Magnetometer mit einer maximalen Magnetfeldstärke von 1,9 beziehungsweise 2,0 T.

8.2 Abkürzungen

AEMH	2-Aminoethylmethacrylathydrochlorid
ATRP	Atomtransfer radikalische Polymerisation (atom-transfer radical polymerization)
DLS	Dynamische Lichtstreuung (dynamic light scattering)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
HD	n-Hexadecan
ICP-OES	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (Inductively-Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry)
IPN	gegenseitig durchdringenden Polymernetzwerkstruktur (interpenetrating polymer network)
MAA	Methacrylsäure
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Kernmagnetresonanztomographie
MSC	Mesenchymale Stammzelle (mesenchymal stem cell)
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
O/W	Öl-in-Wasser (oil-in-water)
PCD	Partikelladungsdetektor (particle charge detector)
PCL	Poly(ϵ -caprolacton)
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Polyethylenglycol
PGA	Polyglycolid
PLA	Polylactid
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K _s

PLLA	Poly(L-lactid)
PMAA	Polymethacrylsäure
PMI	N-(2,6-Diisopropylphenyl)perylen-3,4-dicarboximid
PS	Polystyrol
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon)
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RI	Brechungsindex (refractive index)
RNA	Ribonukleinsäure
ROMP	ringöffnende Metathese Polymerisation (ring opening metathesis polymerization)
ROP	ringöffnende Polymerisation (ring opening polymerization)
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (single photon emission computed tomography)
St	Styrol
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie (transmission electron microscopy)
TGA	Thermogravimetrische Analyse
UV	ultraviolett
V59	2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril)
V70	2,2'-Azobis(2,4-dimethyl-4-methoxy valeronitril)
VSM	Vibrationsmagnetometrie (vibrating sample magnetometry)
Vis	visuell
W/O	Wasser-in-Öl (water-in-oil)
W/O/W	Wasser-in-Öl-in-Wasser (water-in-oil-in-water)
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie (x-ray diffraction)

8.3 Symbole

A	Grenzfläche
α	Öffnungswinkel
B	magnetische Induktion oder magnetische Flussdichte
$\beta_{1/2}$	Linienbreite in Höhe der halben Maximalintensität
C	materialspezifische Curie-Konstante
χ_v	magnetische Suszeptibilität

D	Kristallitgröße oder Polydispersität
D_T	Translationsdiffusionskoeffizient
d	Netzebenenabstand
δ	Gangunterschied
G	Gibb'sche freie Energie
g	Auflösungsvermögen
γ	Grenzflächenspannung
H	Magnetfeldstärke
h	Stunde
h	Plancksches Wirkungsquantum
η	dynamische Viskosität
K	Formfaktor
K_u	kristalline Magnetanisotropie
K_α	Elektronenübergang aus der L- in die K-Schale
k_B	Boltzmann-Konstante
kV	Kilovolt
λ	Wellenlänge
M	Molarität oder Magnetisierung
m	Masse
MHz	Megahertz
min	Minute
M_n	Zahlenmittel der Molekulargewichtsverteilung
M_w	Gewichtsmittel der Molekulargewichtsverteilung
μ_0	magnetische Feldkonstante oder Permeabilität des Vakuums
μ_B	Bohrsches Magneton
μ_r	relative magnetische Permeabilität
n	Brechzahl, eine natürliche Zahl oder die durchschnittliche Zahl der Radikale pro Partikel
N_A	Avogadro-Konstante
Θ	Weiss-Konstante
r	Radius
R_H	hydrodynamischer Radius
ρ	Dichte
S	Siemens

s	Sekunde
T	Relaxation, Temperatur oder Tesla
t	Zeit
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
θ	Reflexionswinkel
U	Umdrehungen
V	Volumen
v	Geschwindigkeit

8.4 Chemikalienverzeichnis

Chemische Bezeichnung	Summenformel nach Hill	Abkürzung	Herkunft	Reinheit	sonstige Angaben
Aceton	C ₃ H ₆ O	-	Merck	99%	-
2-Aminoethylmethacrylat-hydrochlorid	C ₆ H ₁₁ NO ₂ · HCl	AEMH	Aldrich	90%	-
2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril)	C ₁₀ H ₁₆ N ₄	V59	Wako Chemicals	k. A.	-
Biomer L9000	-	PLLA	Biomer	k. A.	Poly(L-lactid), M _n ~ 66500 g/mol, M _w ~ 145000 g/mol ^[a]
Chloroform	CHCl ₃	-	Fisher Scientific	99,98%	-
Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat	FeCl ₃ · 6 H ₂ O	-	Riedel-de Haen	99%	-
Eisen(III)-hydroxid-oxid	Fe(OH)O	-	Sigma-Aldrich	k. A.	30 - 50 mesh
n-Hexadecan	C ₁₆ H ₃₄	HD	Merck	99%	-
(1-Hexadecyl)trimethylammoniumchlorid	C ₁₉ H ₄₂ ClN	CTMA-Cl	Alfa Aesar	95%	-
Methacrylsäure	C ₄ H ₆ O ₂	MAA	Merck	99%	-
N-(2,6-Diisopropylphenyl)-perylene-3,4-dicarboximid	C ₃₄ H ₂₇ NO ₂	PMI	BASF	k. A.	-
Natriumdodecylsulfat	C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S	SDS	Alfa Aesar	99%	-
1-Octadecen	C ₁₈ H ₃₆	-	Merck	92%	-
n-Octan	C ₈ H ₁₈	-	Merck	99%	-
Ölsäure	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	-	Merck	65 - 88%	-
(Polyethylenglycol)methyl-ethermethacrylat	-	PEG 300	Sigma-Aldrich	k. A.	Mn ~ 300 g/mol
		PEG 1100			Mn ~ 1100 g/mol
		PEG 2080			Mn ~ 2080 g/mol 50 Gew.-% in Wasser
Salzsäure 37%	HCl	-	VWR	k. A.	-
Styrol	C ₈ H ₈	St	Merck	99%	-

[a] Das Molekulargewicht wurde mittels Gel-Permeations-Chromatographie in Chloroform bestimmt.

9 Literatur

- [1] H.-P. Schlemmer, *Radiologe* **2005**, *45*, 356.
- [2] S. W. Charles, J. Popplewell, *Endeavour* **1982**, *6*, 153.
- [3] U. Schroeder, P. Sommerfeld, S. Ulrich, B. A. Sabel, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1998**, *87*, 1305.
- [4] F. Mohamed, C. F. van der Walle, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *97*, 71.
- [5] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *Journal of Applied Physics D: Applied Physics* **2003**, *36*, R167.
- [6] J. B. Sundstrom, H. Mao, R. Santoianni, F. Villinger, D. M. Little, T. T. Huynh, A. E. Mayne, E. Hao, A. A. Ansari, *J aids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **2004**, *35*, 9.
- [7] C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *Journal of Physics D: Applied Physics* **2003**, *36*, R198.
- [8] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguet, *Journal of Materials Chemistry* **2004**, *14*, 2161.
- [9] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fahling, R. Felix, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **1999**, *201*, 413.
- [10] C. Alexiou, W. Arnold, R. J. Klein, F. G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil, A. S. Lubbe, *Cancer Research* **2000**, *60*, 6641.
- [11] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl, *Dispersionen und Emulsionen*, Steinkopf Darmstadt, **1997**.
- [12] H. J. Butt, K. Graf, M. Kappl, *Physics and Chemistry of Interfaces*, Wiley-VCH Verlag, **2006**.
- [13] K. Landfester, *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, *22*, 896.
- [14] K. Landfester, A. Musyanovych, V. Mailander, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **2010**, *48*, 493.
- [15] K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks, M. Antonietti, *Macromolecules* **1999**, *32*, 2679.
- [16] N. Bechthold, K. Landfester, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4682.
- [17] A. Ziegler, K. Landfester, A. Musyanovych, *Colloid and Polymer Science* **2009**, *287*, 1261.
- [18] U. Edlund, A. C. Albertsson, in *Degradable Aliphatic Polyesters, Vol. 157*, **2002**, pp. 67.
- [19] A. Lofgren, A. C. Albertsson, P. Dubois, R. Jerome, *Journal of Macromolecular Science-Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics* **1995**, *C35*, 379.
- [20] D. Pappalardo, L. Annunziata, C. Pellicchia, *Macromolecules* **2009**, *42*, 6056.
- [21] J. M. Brady, D. E. Cutright, R. A. Miller, Battisto.Gc, E. E. Hunsuck, *Journal of Biomedical Materials Research* **1973**, *7*, 155.
- [22] C. S. Wu, *Polymer Degradation and Stability* **2009**, *94*, 1076.
- [23] K. Yamashita, Y. Kikkawa, K. Kurokawa, Y. Doi, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 850.
- [24] A. Gopferich, *Biomaterials* **1996**, *17*, 103.
- [25] A. L. Becker, A. N. Zelikin, A. P. R. Johnston, F. Caruso, *Langmuir* **2009**, *25*, 14079.
- [26] P. F. McDonald, J. G. Lyons, L. M. Geever, C. L. Higginbotham, *Journal of Materials Science* **2010**, *45*, 1284.
- [27] A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, **1995**.
- [28] H. Lueken, *Magnetochemie*, Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart, Leipzig, **1999**.
- [29] U. Jeong, X. W. Teng, Y. Wang, H. Yang, Y. N. Xia, *Advanced Materials* **2007**, *19*, 33.
- [30] G. W. Reimers, S. E. Khalafalla, US Patent No. 3,843,540, **1974**.

- [31] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. V. Elst, R. N. Muller, *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 2064.
- [32] K. Inouye, R. Endo, Y. Otsuka, K. Miyashiro, K. Kaneko, T. Ishikawa, *Journal of Physical Chemistry* **1982**, *86*, 1465.
- [33] N. R. Jana, Y. F. Chen, X. G. Peng, *Chemistry of Materials* **2004**, *16*, 3931.
- [34] K. Woo, J. Hong, J. P. Ahn, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2005**, *293*, 177.
- [35] K. Kojima, M. Miyazaki, F. Mizukami, K. Maeda, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **1997**, *8*, 77.
- [36] G. Salazar-Alvarez, M. Muhammed, A. A. Zagorodni, *Chemical Engineering Science* **2006**, *61*, 4625.
- [37] C. Pascal, J. L. Pascal, F. Favier, M. L. E. Moubtassim, C. Payen, *Chemistry of Materials* **1999**, *11*, 141.
- [38] B. Martinez, A. Roig, E. Molins, T. Gonzalez-Carreno, C. J. Serna, *Journal of Applied Physics* **1998**, *83*, 3256.
- [39] R. Alexandrescu, I. Morjan, I. Voicu, F. Dumitrache, L. Albu, I. Soare, G. Prodan, *Applied Surface Science* **2005**, *248*, 138.
- [40] R. Abu Mukh-Qasem, A. Gedanken, *Journal of Colloid and Interface Science* **2005**, *284*, 489.
- [41] A. M. Schmidt, *Macromolecular Rapid Communications* **2005**, *26*, 93.
- [42] J. L. Arias, V. Gallardo, S. A. Gomez-Lopera, R. C. Plaza, A. V. Delgado, *Journal of Controlled Release* **2001**, *77*, 309.
- [43] S. J. Lee, J. R. Jeong, S. C. Shin, J. C. Kim, Y. H. Chang, Y. M. Chang, J. D. Kim, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2004**, *272-76*, 2432.
- [44] S. J. Lee, J. R. Jeong, S. C. Shin, J. C. Kim, Y. H. Chang, K. H. Lee, J. D. Kim, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2005**, *255*, 19.
- [45] R. A. Wassel, B. Grady, R. D. Kopke, K. J. Dormer, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2007**, *292*, 125.
- [46] J. Gang, S. B. Park, W. Hyung, E. H. Choi, J. Wen, H. S. Kim, Y. G. Shul, S. Haam, S. Y. Song, *Journal of Drug Targeting* **2007**, *15*, 445.
- [47] L. N. Okassa, H. Marchais, L. Douziech-Eyrolles, K. Herve, S. Cohen-Jonathan, E. Munnier, M. Souce, C. Linassier, P. Dubois, I. Chourpa, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, *67*, 31.
- [48] M. Hamoudeh, H. Fessi, *Journal of Colloid and Interface Science* **2006**, *300*, 584.
- [49] J. Yang, S. B. Park, H. G. Yoon, Y. M. Huh, S. Haam, *International Journal of Pharmaceutics* **2006**, *324*, 185.
- [50] S. A. Gomez-Lopera, R. C. Plaza, A. V. Delgado, *Journal of Colloid and Interface Science* **2001**, *240*, 40.
- [51] F. Caruso, A. S. Susha, M. Giersig, H. Mohwald, *Advanced Materials* **1999**, *11*, 950.
- [52] D. Hoffmann, K. Landfester, M. Antonietti, *Magnetohydrodynamics* **2001**, *37*, 217.
- [53] L. P. Ramirez, K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2003**, *204*, 22.
- [54] V. Holzappel, M. Lorenz, C. K. Weiss, H. Schrezenmeier, K. Landfester, V. Mailander, *Journal of Physics: Condensed Matter* **2006**, *18*, 2581.
- [55] A. Xia, J. H. Hu, C. C. Wang, D. L. Jiang, *Small* **2007**, *3*, 1811.
- [56] K. Landfester, *Annual Review of Materials Research* **2006**, *36*, 231.
- [57] V. L. Dimonie, E. S. Daniels, L. Shaffer, M. S. El-Aasser, *Control of Particle Morphology in Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers*, Wiley, New York, **1997**.
- [58] S. Lee, A. Rudin, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **1992**, *30*, 2211.

- [59] D. C. Sundberg, A. P. Casassa, J. Pantazopoulos, M. R. Muscato, B. Kronberg, J. Berg, *Journal of Applied Polymer Science* **1990**, *41*, 1425.
- [60] S. Torza, S. G. Mason, *Journal of Colloid and Interface Science* **1970**, *33*, 67.
- [61] L. J. Gonzalez-Ortiz, J. M. Asua, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3135.
- [62] V. Herrera, Z. Palmillas, R. Pirri, Y. Reyes, J. R. Leiza, J. M. Asua, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1356.
- [63] S. Muroi, H. Hashimoto, K. Hosoi, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **1984**, *22*, 1365.
- [64] M. Okubo, K. Kanaida, T. Matsumoto, *Colloid and Polymer Science* **1987**, *265*, 876.
- [65] D. I. Lee, T. Ishikawa, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **1983**, *21*, 147.
- [66] M. Okubo, Y. Katsuta, T. Matsumoto, *Journal of Polymer Science Part C-Polymer Letters* **1982**, *20*, 45.
- [67] D. C. Sundberg, Y. G. Durant, *Polymer Reaction Engineering* **2003**, *11*, 379.
- [68] Y. C. Chen, V. Dimonie, M. S. Elaasser, *Journal of Applied Polymer Science* **1992**, *45*, 487.
- [69] J. E. Jonsson, H. Hassander, B. Tornell, *Macromolecules* **1994**, *27*, 1932.
- [70] M. Okubo, M. Seike, T. Matsumoto, *Journal of Applied Polymer Science* **1983**, *28*, 383.
- [71] L. E. Karlsson, O. J. Karlsson, D. C. Sundberg, *Journal of Applied Polymer Science* **2003**, *90*, 905.
- [72] J. J. Wang, L. Sun, K. Mpoukouvalas, K. Lienkamp, I. Lieberwirth, B. Fassbender, E. Bonaccorso, G. Brunklaus, A. Muehlebach, T. Beierlein, R. Tilch, H. J. Butt, G. Wegner, *Advanced Materials* **2009**, *21*, 1137.
- [73] M. Schrunner, S. Proch, Y. Mei, R. Kempe, N. Miyajima, M. Ballauff, *Advanced Materials* **2008**, *20*, 1928.
- [74] K. Kulbaba, A. Cheng, A. Bartole, S. Greenberg, R. Resendes, N. Coombs, A. Safa-Sefat, J. E. Greedan, H. D. H. Stover, G. A. Ozin, I. Manners, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 12522.
- [75] J. W. Kim, R. J. Larsen, D. A. Weitz, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 14374.
- [76] S. Shibata, T. Yano, H. Segawa, *Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* **2008**, *14*, 1361.
- [77] W. Li, H. H. Pharn, Z. Nie, B. MacDonald, A. Guenther, E. Kumacheva, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 9935.
- [78] C. Airaud, E. Ibarboure, C. Gaillard, V. Heroguez, *Macromolecular Symposia* **2009**, *281*, 31.
- [79] M. Laus, M. Lelli, A. Casagrande, *Journal of Polymer Science, Part A-Polymer Chemistry* **1997**, *35*, 681.
- [80] M. Laus, C. Dinnella, G. Lanzarini, A. Casagrande, *Polymer* **1996**, *37*, 343.
- [81] C. Dinnella, M. Laus, G. Lanzarini, M. Doria, *Polymers for Advanced Technologies* **1996**, *7*, 548.
- [82] W. J. Liu, R. Zheng, Z. C. He, *Polymer Bulletin* **2008**, *61*, 27.
- [83] L. Barner, C. Li, X. J. Hao, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, T. P. Davis, *Journal of Polymer Science, Part A-Polymer Chemistry* **2004**, *42*, 5067.
- [84] T. Teranishi, Y. Inoue, M. Nakaya, Y. Oumi, T. Sano, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9914.
- [85] N. Prasad, J. Perumal, C. H. Choi, C. S. Lee, D. P. Kim, *Advanced Functional Materials* **2009**, *19*, 1656.
- [86] W. Lu, M. Chen, L. M. Wu, *Journal of Colloid and Interface Science* **2008**, *328*, 98.
- [87] C. Airaud, V. Heroguez, Y. Gnanou, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3015.

- [88] T. Kietzke, D. Neher, M. Kumke, O. Ghazy, U. Ziener, K. Landfester, *Small* **2007**, *3*, 1041.
- [89] K. H. Roh, D. C. Martin, J. Lahann, *Nature Materials* **2005**, *4*, 759.
- [90] M. Barrere, K. Landfester, *Macromolecules* **2003**, *36*, 5119.
- [91] A. Guyot, K. Landfester, F. J. Schork, C. Wang, *Progress in Polymer Science* **2007**, *32*, 1439.
- [92] A. Koenig, U. Ziener, A. Schaz, K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2007**, *208*, 155.
- [93] K. Landfester, R. Rothe, M. Antonietti, *Macromolecules* **2002**, *35*, 1658.
- [94] M. Willert, K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2002**, *203*, 825.
- [95] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, *Nature Nanotechnology* **2007**, *2*, 751.
- [96] V. Holzappel, A. Musyanovych, K. Landfester, M. R. Lorenz, V. Mailander, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, *206*, 2440.
- [97] J. Rieger, H. Freichels, A. Imberty, J. L. Putaux, T. Delair, C. Jerome, R. Auzely-Velty, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 651.
- [98] J. Cheng, B. A. Teply, I. Sherifi, J. Sung, G. Luther, F. X. Gu, E. Levy-Nissenbaum, A. F. Radovic-Moreno, R. Langer, O. C. Farokhzad, *Biomaterials* **2007**, *28*, 869.
- [99] C. S. Cho, Y. I. Jeong, T. Ishihara, R. Takei, J. U. Park, K. H. Park, A. Maruyama, T. Akaike, *Biomaterials* **1997**, *18*, 323.
- [100] A. Maruyama, T. Ishihara, J. S. Kim, S. W. Kim, T. Akaike, *Bioconjugate Chemistry* **1997**, *8*, 735.
- [101] T. Betancourt, J. D. Byrne, N. Sunaryo, S. W. Crowder, M. Kadapakkam, S. Patel, S. Casciato, L. Brannon-Peppas, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2009**, *91A*, 263.
- [102] K. Saatchi, U. O. Hafeli, *Bioconjugate Chemistry* **2009**, *20*, 1209.
- [103] M. K. Bhalgat, R. P. Haugland, J. S. Pollack, S. Swan, R. P. Haugland, *Journal of Immunological Methods* **1998**, *219*, 57.
- [104] B. Dubertret, M. Calame, A. J. Libchaber, *Nature Biotechnology* **2001**, *19*, 680.
- [105] J. R. Taylor, M. M. Fang, S. M. Nie, *Analytical Chemistry* **2000**, *72*, 1979.
- [106] A. Tautzenberger, S. Lorenz, L. Kreja, A. Zeller, A. Musyanovych, H. Schrezenmeier, K. Landfester, V. Mailander, A. Ignatius, *Biomaterials* **2010**, *31*, 2064.
- [107] X. E. Jiang, J. Dausend, M. Hafner, A. Musyanovych, C. Rocker, K. Landfester, V. Mailander, G. U. Nienhaus, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 748.
- [108] M. T. Charreyre, P. Zhang, M. A. Winnik, C. Pichot, C. Graillat, *Journal of Colloid and Interface Science* **1995**, *170*, 374.
- [109] F. Tronc, M. Li, J. P. Lu, M. A. Winnik, B. L. Kaul, J. C. Graciet, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **2003**, *41*, 766.
- [110] M. R. Lorenz, V. Holzappel, A. Musyanovych, K. Nothelfer, P. Walther, H. Frank, K. Landfester, H. Schrezenmeier, V. Mailander, *Biomaterials* **2006**, *27*, 2820.
- [111] D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2009**.
- [112] M. S. Seehra, V. Singh, P. Dutta, S. Neeleshwar, Y. Y. Chen, C. L. Chen, S. W. Chou, C. C. Chen, *Journal of Physics D-Applied Physics* **2010**, *43*, 7.
- [113] A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski, *Journal of Applied Physics* **1978**, *49*, 3578.
- [114] K. Mosbach, U. Schroder, *Febs Letters* **1979**, *102*, 112.
- [115] R. V. Mehta, R. V. Upadhyay, S. W. Charles, C. N. Ramchand, *Biotechnology Techniques* **1997**, *11*, 493.
- [116] M. Koneracka, P. Kopcansky, M. Antalik, M. Timko, C. N. Ramchand, D. Lobo, R. V. Mehta, R. V. Upadhyay, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **1999**, *201*, 427.

- [117] M. Koneracka, P. Kopcansky, M. Timko, C. N. Ramchand, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2002**, 252, 409.
- [118] O. Veiseh, J. W. Gunn, M. Q. Zhang, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, 62, 284.
- [119] P. Ruenraroengsak, J. M. Cook, A. T. Florence, *Journal of Controlled Release* **2010**, 141, 265.
- [120] *Nicom 380 User Manual*, Santa Barbara, **2003**.
- [121] H. G. Elias, *Makromoleküle, Band 1, Grundlagen, 5. Auflage*, Hüthig & Wepf Verlag, **1990**.
- [122] S. L. Flegler, J. W. Heckman, K. L. Klomparens, *Elektronenmikroskopie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**.
- [123] H. G. Elias, *Makromoleküle, Band 2, Physikalische Strukturen und Eigenschaften*, Wiley-VCH Verlag, **1990**.
- [124] J. Nölte, *ICP Emissionsspektrometrie für Praktiker*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2002**.
- [125] J. Falbe, M. Regitz, *Römpp Lexikon Chemie, Band 6, 10. Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1999**.
- [126] M. Otto, *Analytische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [127] *Thieme Römpp Online*, www.roempp.com.
- [128] W. W. Yu, J. C. Falkner, C. T. Yavuz, V. L. Colvin, *Chemical Communications* **2004**, 2306.
- [129] A. Musyanovych, J. Schmitz-Wienke, V. Mailander, P. Walther, K. Landfester, *Macromolecular Bioscience* **2008**, 8, 127.
- [130] W. M. Zheng, F. Gao, H. C. Gu, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2005**, 288, 403.
- [131] G. Schmidtke-Schrezenmeier, *Iron Labeling of Mesenchymal Stem/Stromal Cells for Magnetic Resonance Imaging: Studies on Poly-L-Lactic Acid – Iron Nanoparticles*, Clinic of Dermatology and Allergology of the University Hospital Ulm, **2009**.
- [132] N. Alberola, A. Bergeret, P. Battesti, A. Revillon, *Journal of Applied Polymer Science* **1993**, 48, 2041.
- [133] M. Nagasawa, T. Murase, K. Kondo, *Journal of Physical Chemistry* **1965**, 69, 4005.
- [134] M. Urban, A. Musyanovych, K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2009**, 210, 961.
- [135] G. H. Ma, M. Nagai, S. Omi, *Journal of Colloid and Interface Science* **1999**, 214, 264.
- [136] Y. C. Chen, V. Dimonie, M. S. Elaasser, *Journal of Applied Polymer Science* **1992**, 46, 691.
- [137] Y. C. Chen, V. L. Dimonie, O. L. Shaffer, M. S. Elaasser, *Polymer International* **1993**, 30, 185.
- [138] J. D. Gresser, D. J. Trantolo, R. S. Langer, K. U. Lewandrowski, A. M. Klibanov, D. L. Wise, US Patent No. 6,548,002, **2003**.
- [139] K. L. Thompson, E. S. Read, S. P. Armes, *Polymer Degradation and Stability* **2008**, 93, 1460.
- [140] C. Goncalves, M. F. M. Ferreira, A. C. Santos, M. I. M. Prata, C. Geraldes, J. A. Martins, F. M. Gama, *Nanotechnology* **2010**, 21, 295103.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die in vielfältiger Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Katharina Landfester für die interessante wie auch anspruchsvolle Aufgabenstellung, sowie die sehr gute Betreuung herzlichst bedanken.

Außerdem danke ich

Frau Dr. Anna Musyanovych für die sehr gute Betreuung,
dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) für die Finanzierung meiner Arbeit,
Frau Marlies Fritz (Uni Ulm) und Petra Räder (MPIP) für die TGA-Messungen,
Frau Kathrin Kirchhoff (MPIP) für die TEM-Aufnahmen der Eisenoxidpartikel in
Hochauflösung,
Herrn Samuel Blessing (Uni Ulm) und Herrn Michael Bach (MPIP) für die XRD-Messungen,
Herrn Prof. Dr. Gerhard Jakob (Uni Mainz) und Herrn Dr. Senthilnathan Mohanan (Uni Ulm)
für die VSM-Messungen,
Herrn Dr. Ingo Lieberwirth (MPIP) und Herrn Gunnar Glaser (MPIP) für die Unterstützung
bei elektronenmikroskopischen Fragestellungen,
Herrn Eberhard Schmid (Uni Ulm) für die Unterstützung bei der TEM-Probenpräparation,
Herrn Michael Steiert (MPIP) für die ICP-OES-Messungen,
Herrn Mike Wendel (Uni Ulm) für die GPC-Messungen,
meiner Praktikantin Simone Schobloch für die fleißige Mitarbeit und die zahlreichen
Ergebnisse,
und allen Mitarbeitern des Institutes für Organische Chemie III der Universität Ulm und des
Max-Planck-Institutes für Polymerforschung in Mainz für ein entspanntes Arbeitsklima.

Wissenschaftliche Publikationen

Veröffentlichungen

- M. Urban, A. Musyanovych, K. Landfester, *Fluorescent Superparamagnetic Polylactide Nanoparticles by Combination of Miniemulsion and Emulsion/Solvent Evaporation Techniques*, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, 210, 961-970.
- M. Urban, K. Landfester, A. Musyanovych, *Carboxyl- and amino-functionalized poly(L-lactide) composite nanoparticles via combination of radical copolymerization and polymer precipitation within miniemulsion droplets*, (in Vorbereitung)
- G. Schmidtke-Schrezenmeier, M. Urban, A. Musyanovych, V. Mailänder, M. Rojewski, N. Fekete, E. Deak, V. Rasche, K. Landfester, H. Schrezenmeier, *Labeling of Mesenchymal Stem Cells with Iron Oxide–Poly(L-lactide) Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging: Uptake, Persistence, Effects on Cellular Function and MRI Properties*, (eingereicht)

Konferenzen

- M. Urban, K. Landfester, A. Musyanovych, *Synthesis of functionalized, biodegradable, fluorescent nanoparticles with magnetic properties*, Interner Workshop des Max-Planck-Institutes für Polymerforschung, 28.04.2008 – 30.04.2008, Naurod, Deutschland, Poster.
- M. Urban, K. Landfester, A. Musyanovych, *Synthesis of biodegradable nanoparticles with multifunctional properties*, Polymeric Materials P2008, 24.09.2008 – 26.09.2008, Halle (Saale), Deutschland, Poster.
- 237th ACS National Meeting & Exposition, 22.03.2009 – 26.03.2009, Salt Lake City, USA.
- M. Urban, A. Musyanovych, G. Schmidtke-Schrezenmeier, H. Schrezenmeier, V. Mailänder, K. Landfester, *Fluorescent Superparamagnetic Biodegradable Poly(L-lactide) Nanoparticles by Combination of Miniemulsion and Emulsion/Solvent Evaporation Techniques*, 9th German Ferrofluid Workshop, 22.09.2009 – 25.09.2009, Benediktbeuern, Deutschland, Poster und Vortrag.

Erklärung

Diese Dissertation wurde in der Zeit von November 2007 bis September 2010 am Institut für Organische Chemie III – Makromolekulare Chemie und Organische Materialien der Universität Ulm und im Arbeitskreis Physikalische Chemie der Polymere am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz erstellt.

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Alle Stellen, die ich dem Wortlaut oder dem Sinn gemäß anderen Arbeiten entnommen wurden, sind durch Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Ulm, den 20.09.2010

Markus Urban