

---

# **Nanoporöse Organosilica-Materialien für biomedizinische Anwendungen**

---

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktorin der Naturwissenschaften**  
**(Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

**Mandy Jahns, M. Sc.**

**2019**

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Peter Behrens

Korreferent: Prof. Dr. techn. et rer. nat. habil. Franz Renz

Tag der Promotion: 17.06.2019

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. PETER BEHRENS dafür bedanken, dass er mich in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat und mir so ermöglicht hat, diese Arbeit innerhalb der „BioMed-Gruppe“ anzufertigen. Für hilfreiche Diskussionen und Ideen sowie für die Möglichkeit, meine Arbeit auf Tagungen zu präsentieren, bin ich sehr dankbar.

Ebenfalls danken möchte ich Prof. FRANZ RENZ für die Übernahme des Korreferats und des Prüfungsvorsitzes sowie PD Dr. ATHANASIA WARNECKE, die ebenfalls als Prüferin an meinem Promotionsvorhaben mitwirkte.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Mitgliedern des Arbeitskreises Behrens. Ihr alle habt durch lustige Gespräche im Pausenraum, sportliche Events wie dem Chemie-Pokal, Grillabende, die Nachprüfungen, die weihnachtliche Boßeltour und anschließende Feier und vielem mehr die Uni zu einem schöneren Ort gemacht, an dem ich gerne gearbeitet habe.

Natürlich gilt auch den Sekretärinnen MERLE FELDT und BIRGIT ZEKOLL sowie den CTAs MARC R. KREY, KATHARINA NOLTE und SONGÜL NOYUN ein großer Dank, die ebenso zu der tollen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben, aber auch sehr hilfreich beim Organisieren verschiedenster Dinge oder bei dem ein oder anderen Geräteausfall waren. Auch den Mitarbeitern der Werkstatt danke ich für das Anfertigen der Teflonformen für die Siliconkomposite.

Besonders hervorzuheben sind einige für mich wichtige Mitglieder des BioMed-Teams. Zunächst sind dabei DR. TAMMO LÜBENHOP, DR. NATALJA WENDT und DR. TANJA HEEMEIER zu nennen, von denen ich während meiner Hiwi-Zeit vieles lernen konnte, was mir während der Promotion sehr geholfen hat. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des LNQEs und besonders DR. NATALJA WENDT und DR. NINA EHLERT, mit denen ich mir während der Bachelor- und Masterarbeit sowie das erste halbe Jahr meiner Promotion ein Labor geteilt habe. Auch allen Mitarbeitern des NIFEs möchte ich für die schöne Arbeitsatmosphäre danken und dafür, dass sie immer sehr hilfsbereit waren, wenn ich sie für Versuche oder Messungen besucht habe.

Der wohl wichtigste Kollege des BioMed-Teams ist für mich DAWID P. WARWAS, mit dem ich mir meinen Arbeitsplatz – das Labor V – teilen durfte und der ein

wichtiges Mitglied meines Table-Quiz-Teams ist. Ihm danke ich für sein immer offenes Ohr, wenn ich mich mal über was aufregen muss oder auch nur über Belangloses quatschen möchte. Auch unsere wissenschaftlichen Diskussionen habe ich sehr geschätzt.

Ich möchte mich aber bei meinen Kollegen nicht nur für die schöne Arbeitsatmosphäre, sondern auch für zahlreiche Messungen bedanken. Deshalb danke ich KATHARINA NOLTE für HPLC-Messungen, DR. NINA EHLERT, THEA HEINEMEYER, DR. BASTIAN HOPPE, INGA WILLE, DR. DENNES NETTELROTH und HENDRIK A. SCHULZE für das Anfertigen von REM-Aufnahmen, MARC KREY und KATHARINA NOLTE für TG-Messungen sowie DR. ALEXANDRA SATALOV und DAWID P. WARWAS für die vielen TEM-Aufnahmen. In diesem Zusammenhang danke ich auch dem LNQE für den Zugang zum Transmissionselektronenmikroskop. Auch ALEXANDER MOHMEYER, MALTE SCHÄFER und SONGÜL NOYUN möchte ich hervorheben, da sie mit mir zusammen die Physisorptionsmessungen im Arbeitskreis durchgeführt haben.

Ebenso danken möchte ich Mitarbeitern anderer Gruppen für den Zugang zu verschiedenen Messmethoden und Geräteeinweisungen. Dabei sind DR. ILIYANA PEPELANOVA, ANDRÉ JOCHUMS und SANDRA KUHLMEIER vom Institut für Technische Chemie sowie TANJA KÖRBER vom Institut für Kontinuumsmechanik in Zusammenhang mit mechanischen Untersuchungen zu nennen. Für ICP-OES-Messungen danke ich TRISTAN R. JONES und DR. SABINE BEHRENS vom Institut für Werkstoffkunde. Für Wasserdampfsorptionsmessungen sowie einen Hysteresen-Scan danke ich SANDRA KÖNIG vom AK Fröba der Universität Hamburg.

Auch einigen Kooperationspartnern möchte ich an dieser Stelle danken: Dabei sind vor allem DR. ATHANASIA WARNECKE und DR. JENNIFER SCHULZE von der Medizinischen Hochschule Hannover hervorzuheben, mit denen selbst langwierige Projekttreffen im Rahmen des Exzellenzclusters *Hearing4all* Spaß gemacht haben und die für mich Zelltest-Untersuchungen durchgeführt haben. Ebenso für Zelltests danken möchte ich DR. ANTONINA LAVRENTIEVA vom AK Blume der Technischen Chemie.

Des Weiteren möchte ich meinen Bacheloranden PATRICK M. BESSEL und TRISTAN JONES, meine Forschungspraktikantin ALEKSANDRA MAGUSIAK und meinen

Masteranden MARVIN LIETZOW nicht außer Acht lassen. Ihre Arbeiten, die ich während meiner Promotion betreute, haben zu einem verbesserten Verständnis von Materialien und Methoden beigetragen.

Außerdem schulde ich DAWID P. WARWAS, HENDRIK A. SCHULZE sowie TIM-J. PINKVOS Dank fürs Korrekturlesen dieser Arbeit.

Abschließend danke ich den Mitgliedern des JungChemikerForums Hannover und des Fachrats TNT Nawi für die netten Abende bei diversen Planungstreffen für verschiedene Aktionen wie dem Winterfeldt-Preis, dem Karriereforum oder dem Ersi-Frühstück, meinen Quiz-Leuten für die lustigen Abende jeden Mittwoch beim Table-Quiz, meinen Freunden aus dem Studium, insbesondere meiner „Ersi-Gruppe“ bestehend aus ALEXANDER BOLLENBACH, ANJA ORZOL und KRISTINA SEIBEL sowie HENDRIK A. SCHULZE, KRISTIN KIRCHBERG und JANA L. MEISER, mit denen ich das ein oder andere Praktikum bestritten habe, und ebenso allen anderen, die ich zu meinen Freunden zählen darf, für zahlreiche schöne Erlebnisse und willkommene Ablenkungen von Studium und Arbeit.

Die wohl wichtigste Ablenkung vom Arbeitsalltag sowie der größte Rückhalt ist meine Familie, weshalb ich den letzten und größten Dank ihnen aussprechen möchte; allen voran meiner Mama CHRISTINE KOCHHEISEN und meinem Papa OTTO-ULRICH JAHNS. Ebenso wichtig sind meine „kleinen“ Brüder MARTIN JAHNS, MARKUS JAHNS und MICHAEL JAHNS; ich bin froh, dass es euch gibt. Auch meine Omas und meinen Opa sowie meinen Stiefvater und alle anderen Familienmitglieder meiner Großfamilie möchte ich nicht unerwähnt lassen. Ihr alle habt mich auf verschiedene Art und Weise geprägt und mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin – DANKE.

## Kurzzusammenfassung

Bei vielen biomedizinischen Problemen in einer immer älter werdenden Gesellschaft können Biomaterialien einen wichtigen Beitrag dazu leisten, nicht mehr (voll) funktionsfähige Bestandteile des Körpers zu unterstützen oder zu ersetzen und damit die Lebensqualität des Patienten zu erhöhen. Aufgrund der Komplexität biologischer Materialien und Prozesse sowie zur Unterstützung von Heilungsprozessen ist eine stetige Weiterentwicklung synthetischer Biomaterialien erforderlich.

Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit der Entwicklung neuer nanoporöser Nanopartikel auf Basis von Organosilica und mit der Optimierung von diesen und anderen Biomaterialien in Form von Siliconkompositen mit Organosilica-Füllstoffen. Es werden sowohl reine nanoporöse Organosilica-Nanopartikel (NPOSNP) mit aromatischen Biphenylen-Brückeneinheiten als auch Kern-Schale-Nanopartikel (engl.: *core-shell nanoparticles*; CSNPs) mit Organosilica-Hülle synthetisiert und untersucht. Letztere bauen auf ausgiebig untersuchten nanoporösen Silica-Nanopartikeln (NPSNP) im Kern auf und enthalten Phenylen-Brücken in der Schale. Die hergestellten Nanopartikel dienen als Wirkstofffreisetzungssysteme, zum einen in partikulärer Form, zum anderen innerhalb von Siliconkompositen, denen sie als Füllstoff beigemischt werden. In dieser Funktion zeigen die Organosilica-Nanopartikel einen weichmachenden Effekt bei geringen Füllstoffanteilen sowie eine bessere Verarbeitbarkeit aufgrund der durch die hydrophoben Gruppen verhältnismäßig schwachen Füllstoff-Polymer-Wechselwirkungen. Mit zunehmendem Füllstoffanteil ist eine Verstärkung des Materialverbundes festzustellen. Die Freisetzung des neuroprotektiven Wirkstoffes Rolipram ist sowohl aus den NPOSNPs als auch aus Siliconkompositen möglich, bei letzterem bis zu mindestens 100 Tagen. Ein spezielles Freisetzungssystem stellen die CSNPs dar. Durch den unterschiedlichen chemischen Charakter von Kern und Schale adsorbieren Gastmoleküle unterschiedlich stark in Abhängigkeit ihrer Polarität in verschiedenen Regionen des Partikels, was eine rasche Freisetzung aus der hydrophoben Schale und eine verzögerte Abgabe aus dem hydrophilen Kern zur Folge hat. Dies kann sowohl mittels Farbstoffen als auch mit verschiedenen Wirkstoffen belegt werden.

Der letzte Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Stabilität der Nanopartikel unter Beladungs- und Freisetzungsbedingungen in physiologischem Medium mit Fokus auf den Physisorptionseigenschaften. Es kann eine rasche Degradation von Silica festgestellt werden, wohingegen die NPOSNPs kaum eine Veränderung innerhalb von 70 Tagen zeigen. Die einzigartigen Physisorptions- und Degradationseigenschaften der CSNPs spiegeln den Materialverbund von Silica und Organosilica wider.

**Stichworte:** Nanoporöse Silica-Nanopartikel, periodisch mesoporöses Organosilica, Kern-Schale-Partikel, Wirkstofffreisetzung, Siliconkomposite, Degradation, Physisorption

## Abstract

With regard to many biomedical problems of an aging society, biomaterials are able to make an important contribution to support or replace parts of the body that do not function anymore (completely) to improve a patients quality of life. Due to the complexity of biological materials and processes as well as to promote healing, it is necessary to enhance the properties of synthetic biomaterials.

Therefore, this work deals with the development of new nanoporous nanoparticles based on organosilica and with the optimisation of these and other biomaterials as silicone composites with organosilica fillers. Pure nanoporous organosilica nanoparticles (NPOSNPs) with biphenylene bridging units as well as core-shell nanoparticles (CSNPs) with organosilica shell are synthesised and characterised. The latter are built upon intensively studied nanoporous silica nanoparticles (NPSNPs) as core with phenylene bridging units in the shell.

The manufactured nanoparticles serve as drug delivery systems, as particles as well as within silicone composites, to which they are added as fillers. In this function, the organosilica nanoparticles show a plasticizing effect at low amounts of fillers as well as a better processing due to their hydrophobic groups, which weaken filler-polymer-interactions. With increasing filler content, a reinforcement of the material is observed. It is possible to release the neuroprotective agent rolipram from NPOSNPs and from silicone composites, in the latter case for up to at least 100 days. CSNPs present a special release system. Due to the different chemical character of core and shell, guest molecules adsorb in different parts of the particle depending on their polarity, which can result in a burst release from the hydrophobic shell and a delayed release from the hydrophilic core. This has been proven utilising dyes and different kinds of drugs.

The last part deals with the stability of the nanoparticles under loading and release conditions in physiological media and focusses on the physisorption properties. A rapid degradation of silica is determined, whereas NPOSNPs showed hardly any alteration within 70 days. The unique physisorption- and degradation properties of CSNPs reflect the material's composition from silica and organosilica.

**Keywords:** nanoporous silica nanoparticles, periodic mesoporous organosilica, core-shell particles, drug release, silicone composites, degradation, physisorption

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	I
Kurzzusammenfassung .....	IV
Abstract .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	IX
1 Einleitung .....	1
2 Theoretische Grundlagen .....	6
2.1 Biomaterialien .....	6
2.2 Silica und Organosilica-Nanopartikel .....	10
2.2.1 Periodisch mesoporöse Organosilica .....	16
2.3 Silicone .....	20
2.4 Gastmoleküle .....	23
2.4.1 Wirkstoffe .....	23
2.4.2 Farbstoffe .....	27
2.5 Freisetzungssysteme .....	29
3 Analytische Methoden .....	32
3.1 Physisorption .....	32
3.2 Elektronenmikroskopie .....	37
3.2.1 Transmissionselektronenmikroskopie .....	37
3.2.2 Rasterelektronenmikroskopie .....	37
3.3 Spektroskopie .....	38
3.3.1 IR-Spektroskopie .....	38
3.3.2 UV/Vis-Spektroskopie .....	38
3.4 Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma .....	38
3.5 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie .....	38
3.6 Untersuchung mechanischer Eigenschaften .....	39
3.6.1 Rheologie .....	39
3.6.2 Zugtest .....	40
3.6.3 Druckprüfung .....	43
3.7 Dynamische Lichtstreuung und Zeta-Potential-Messung .....	44
3.8 Thermogravimetrie .....	44
3.9 <i>In Vitro</i> -Untersuchungen .....	45

4	Experimenteller Teil .....	46
4.1	Nanopartikel-Synthesen .....	46
4.1.1	Nanoporöse Organosilica-Nanopartikel .....	47
4.1.2	Nanoporöse Silica-Nanopartikel und deren Funktionalisierung .....	49
4.1.2.1	Funktionalisierung von nanoporösen Silica-Nanopartikeln.....	50
4.1.2.2	Erzeugung bzw. Erhaltung reaktiver Silanolgruppen .....	51
4.1.3	Kern-Schale-Nanopartikel .....	51
4.2	Herstellung von Siliconkompositen.....	52
4.3	Beladung von Nanopartikeln mit Gastmolekülen .....	55
4.3.1	Standard-Beladung.....	55
4.3.2	Variation der Beladungsparameter für Physisorptionsuntersuchungen .....	57
4.3.3	„Capping“ von beladenen Nanopartikeln .....	57
4.4	Freisetzungsuntersuchungen .....	57
4.4.1	Freisetzungen für Physisorptions- und Stabilitätsuntersuchungen .....	58
5	Ergebnisse und Diskussion .....	60
5.1	Charakterisierung der nanoporösen Nanopartikel .....	60
5.1.1	Nanoporöse Organosilica Nanopartikel .....	60
5.1.2	Nanoporöse Silica-Nanopartikel und deren Funktionalisierung .....	74
5.1.3	Kern-Schale-Nanopartikel .....	78
5.2	Herstellung und Charakterisierung der Siliconkomposite .....	87
5.2.1	Evaluation von Verarbeitbarkeit und resultierender Probenhomogenität .....	88
5.2.2	Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften der Siliconkomposite ...	92
5.2.3	Ergebnisse erster <i>in vitro</i> -Untersuchungen .....	117
5.3	Entwicklung von Freisetzungssystemen .....	119
5.3.1	Rolipram freisetzende Systeme .....	120
5.3.2	Entwicklung eines sequentiell freisetzenden Systems von zwei verschiedenen Substanzen aus denselben Partikeln .....	122
5.4	Untersuchung der Physisorptionseigenschaften und Stabilität von Freisetzungssystemen unter Verwendung des Farbstoffes Methylenblau als Modellsubstanz .....	131
6	Zusammenfassung und Ausblick .....	159
7	Quellen- und Literaturverzeichnis .....	169
A1	Anhang .....	181
A1.1	Chemikalienverzeichnis .....	181
A1.2	Zusätzliche Informationen zu den Wirk- und Farbstoffen .....	182

A1.3 Diskussion zur Kernel-Auswahl der DFT-Auswertung für Organosilica-Nanopartikel .....	184
A1.4 Zusätzliche Abbildungen zur Probencharakterisierung.....	186
A1.5 Veröffentlichungen und Konferenzbeiträge.....	188
A1.6 Lebenslauf.....	190

## Abkürzungsverzeichnis

2-PrOH	2-Propanol bzw. Isopropanol
$\alpha$ -MEM	engl.: <i>minimal essential medium</i>
Abb.	Abbildung
$A_{\text{BET}}$	BET-Oberfläche
$A_{\text{m}}$	Bruchdehnung
Äq.	Äquivalent
as	engl.: <i>as synthesised</i>
a.u.	willkürliche Einheit (engl.: <i>arbitrary unit</i> )
$\beta_{\text{Si}}$	Massenkonzentration an Si
BET	BRUNAUER-EMMETT- TELLER
BJH	BARRETT, JOYNER und HALENDA
BTEB	1,4-Bis(triethoxysilyl)benzol
BTEBp	4,4'-Bis(triethoxysilyl)-1,1'biphenyl
ca	calciniert
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (engl.: <i>cyclic adenosine monophosphate</i> )
CFX	Ciprofloxacin
cm	Centimeter
COX	Cyclooxygenase
CSNP	Kern-Schale-Nanopartikel (engl.: <i>core-shell nanoparticle</i> )
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
CTB	CellTiter-Blue®
$\delta$	Deformationsschwingung
d	Tage (engl.: <i>days</i> )
$d_{\text{DLS}}$	Partikeldurchmesser (erhalten aus DLS-Messungen)
$\Delta L$	Längenänderung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DEX	Dexamethason-21-phosphat
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DNA	engl.: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DMEM	engl.: <i>Dulbecco's modified eagle medium</i>

---

$\varepsilon$	Dehnung bzw. Stauchung
E-Modul	Elastizitätsmodul
endo	endotherm
EtAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
et al.	lat. <i>und andere</i>
evtl.	eventuell
ex	extrahiert
exo	exotherm
$F$	Kraft
F127	Pluronic® F-127
FC	Fluorescein
FCS	Fötales Kälberserum (engl.: <i>fetal calf serum</i> )
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FRET	Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer
$\gamma$	Deformation
g	Gramm
$G'$	Speichermodul
$G''$	Verlustmodul
h	Stunde (engl.: <i>hour</i> )
HCl	Salzsäure
HCR	engl.: <i>high consistency silicone rubber</i>
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: <i>high performance liquid chromatography</i> )
IBU	Ibuprofen
ICP-OES	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
IEP	isoelektrischer Punkt
IR	Infrarot
ISO	engl.: <i>International Organisation for Standardisation</i>
IUPAC	engl.: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
kcal	Kilocalorie
$K_{Ic}$	Bruchzähigkeit
$\lambda$	Wellenlänge
$L_0$	Anfangslänge

Lsg.	Lösung
LVE	linear viskoelastisch
M	molar
MB	Methylenblau
MCM	engl.: <i>Mobil Composition of Mater</i>
Me	Methyl
MET	Metformin
Min.	Minuten
mL/ $\mu$ L	Milliliter/Mikroliter
mm	Millimeter
MPa	Megapascal
MPTMS	4-Methoxyphenyltrimethoxysilan
mV	Millivolt
N	Newton
NaOH	Natriumhydroxid
nm	Nanometer
NP	Nanopartikel
NPOSNP	Nanoporöse Organosilica Nanopartikel
NPSNP	Nanoporöse Silica Nanopartikel
OTAC	Octadecyltrimethylammoniumchlorid
P123	Pluronic <sup>®</sup> P-123
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung (engl.: <i>phosphate buffered saline</i> )
Ph	Phylen-
PMO	Periodisch Mesoporöse Organosilica
PRO	Procainhydrochlorid
REM	Rasterelektronenmikroskopisch
$R_m$	Zugfestigkeit
rpm	Umdrehungen pro Minute (engl.: <i>rounds per minute</i> )
RTV-2	Raumtemperaturvulkanisat (Zweikomponentensystem)
$\sigma$	Zugspannung bzw. Druckspannung
s	Sekunde
$S_0$	Querschnittsfläche
SBA	Santa Barbara Amorphous
SDA	Strukturdirigierendes Agens

---

Tab.	Tabelle
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TEOS	Tetraethylorthosilikat
TG	Thermogravimetrie
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
$\nu$	Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
v	vorbehandelt
v. Chr.	vor Christus
Vis	sichtbar (engl.: <i>visible</i> )
Vol%	Volumenprozent
$\omega$	Massenanteil
Wdh.	Wiederholung
wt%	Gewichtsprozent (engl.: <i>weight percent</i> )
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

Biomaterialien sind aus der modernen Gesellschaft nicht mehr wegzudenken. Sie unterstützen oder ersetzen nicht (voll) funktionsfähige Bestandteile des Körpers und erhöhen damit die Lebensqualität oder tragen sogar zu einer Verlängerung des Lebens bei.<sup>[1-3]</sup> Obwohl die ersten Biomaterialien, damals noch natürlichen Ursprungs, bereits etwa 2000 v. Chr. in Form von Nahtmaterialien für Wundverschlüsse bzw. in Form von Beinprothesen oder für einen Zahnersatz (1800 - 1500 v. Chr.) eingesetzt wurden, sind viele der heute verwendeten Materialien erst im 20. Jahrhundert entwickelt worden und zu dieser Zeit ist auch erst der Begriff „Biomaterial“ geprägt worden.<sup>[1,4,5]</sup> Der Erfolg von Biomaterialien ist eng verbunden mit dem zunehmenden Verständnis für Biokompatibilität und Sterilisation sowie der Optimierung von Lagerungsbedingungen, chirurgischen Techniken und Weiterentwicklungen von Materialien.<sup>[1,6,7]</sup> Während beginnend im Jahr 1912 mit den ersten metallischen Knochenplatten über die Anwendung von Polymeren in den 1940er Jahren bis hin zu keramischen Biomaterialien ab 1963 zunächst stets reine Materialien der verschiedenen Materialkategorien verwendet wurden, sind mehr und mehr Kombinationen und Komposite verschiedener Materialien gefragt, um optimale Materialeigenschaften für die beabsichtigte Anwendung zu erzielen.<sup>[1,2]</sup> Der Trend geht zunehmend zur Multifunktionalität und Individualität. Die moderne Biomedizin erfordert nicht mehr nur einen Ersatz funktionsunfähigen Gewebes, sondern bestenfalls Materialien, die körpereigene Reaktionen und Mechanismen bei der Infektionsbekämpfung oder Regeneration unterstützen, um die Haltbarkeit und Lebensdauer von Implantaten zu erhöhen und Revisionseingriffe zu vermeiden.<sup>[3,8]</sup> Eine Möglichkeit, eine solche unterstützende Wirkung zu erzielen, stellen Wirkstofffreisetzungssysteme dar.<sup>[2,4,9]</sup>

Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Herstellung verschiedener nanoporöser Nanopartikel, deren Porensysteme als Reservoir und Trägersysteme für Wirkstoffe dienen können. Die Materialien der Wahl sind dabei anorganischer Natur in Form von (modifiziertem) Silica<sup>[10-12]</sup> und periodisch mesoporösem Organosilica (PMO),<sup>[12,13]</sup> was einen besseren Schutz vor *in vivo* Biodegradation der Wirkstofffracht bietet als dies bei weichen und fragilen Liposomen oder polymerbasierten Transportsystemen der Fall ist.<sup>[12]</sup> Zudem sind die kostengünstigen Vorläuferverbindungen leicht verfügbar und eine Hochskalierung

bei der Synthese ist einfach zu realisieren.<sup>[12,14]</sup> Nanoporöse Silica und Organosilica zeichnen sich durch hohe spezifische Oberflächen, große Porenvolumina sowie vielseitige Möglichkeiten für Funktionalisierungen aus, wobei periodisch mesoporöse Organosilica in den Porenwänden inhärente organische Gruppen aufweisen, welche weitere Optionen zur Modifizierung bieten.<sup>[13,15,16]</sup> Beide Materialien lassen sich in verschiedenen Morphologien erhalten (Monolithe, dünne Filme, Partikel), wobei sich die Dicke von Beschichtungen und die Partikelgröße gut einstellen lassen.<sup>[13,15,17]</sup> Sowohl Silica als auch Organosilica gelten als biokompatibel,<sup>[12,14,18,19]</sup> wobei Silica noch deutlich intensiver untersucht worden ist.

PMOs sind neuere Biomaterialien und stellen das Hauptthema dieser Arbeit dar, Silica dient im Wesentlichen als Referenz. Hier werden PMO-Nanopartikel auf Basis von Phenyl- und Biphenyl-Vorläuferverbindungen hergestellt und untersucht werden. Die aromatischen Ringe bilden  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zu Wirkstoffen aus, um so einen optimalen Einsatz als Wirkstofffreisetzungssystem zu ermöglichen.

Zusätzlich soll die Eignung der hergestellten Nanopartikel als Füllstoffe für Silicone untersucht werden, um diese mit einem Wirkstofffreisetzungssystem auszustatten und dadurch weitergehend zu funktionalisieren. Silicone werden schon seit Jahrzehnten erfolgreich als Biomaterial eingesetzt.<sup>[1,20-22]</sup> Die üblicherweise verwendeten Silica-Füllstoffe sind häufig oberflächenmodifiziert,<sup>[23]</sup> um „*crepe hardening*“-Effekte<sup>[24,25]</sup> zu minimieren. Dies ist bei PMO durch die inhärenten hydrophoben Gruppen nicht notwendig. Füllstoffe dienen der Optimierung der mechanischen Eigenschaften, je nach Anwendung sind entweder weiche, flexible (z.B. mit einem Elastizitätsmodul  $E$  von ca. 0.45 MPa für die Siliconhülle des Cochlea-Implantats)<sup>[26]</sup> oder festere Materialien (z.B.  $E = 2.8$  MPa für einen Knorpelersatz im Mittelohr)<sup>[27]</sup> erforderlich.

In Ergänzung zu Nanopartikeln der Reinstoffe sollen im Rahmen dieser Arbeit auch Kern-Schale-Nanopartikel hergestellt werden. Kern-Schale-Systeme, die seit Anfang der 1990er Jahre hergestellt und untersucht werden, bieten die Möglichkeit, verschiedene Materialien zu kombinieren und sind daher meist multifunktionell.<sup>[28,29]</sup> Sowohl der Kern kann funktionell sein (z.B. magnetisch)<sup>[28,30]</sup> als auch die Hülle. Diese kann die Zugänglichkeit zum Kern und dadurch dessen Reaktivität beeinflussen, aber auch die Dispergierbarkeit und Stabilität als eine Art Schutzschicht erhöhen.<sup>[14,28]</sup> Kern-Schale-Nanopartikel sind in verschiedensten

Materialien mit unterschiedlichsten Formen und Größen bekannt,<sup>[28]</sup> es gibt sowohl einfach umhüllte<sup>[30,31]</sup> als auch Multischicht-Systeme<sup>[32,33]</sup>. Für Wirkstofffreisetzungen sind poröse Systeme erforderlich, vorzugsweise in Kern und Schale. Ebenso erstrebenswert ist ein System aus Materialien mit möglichst unterschiedlichen Eigenschaften, um Kern und Schale unterschiedlich nutzbar zu machen. Neben Kern-Schale-Systemen bieten auch Janus-Partikel die Möglichkeit chemisch unterschiedliche Materialien für multifunktionelle Nanopartikel zu kombinieren; dabei liegen diese nebeneinander im selben Partikel vor.<sup>[34,35]</sup> Im Vergleich zu Kern-Schale-Systemen sind alle in Janus-Partikeln enthaltenen Materialien besser zugänglich, was im Falle eines Einsatzes als Wirkstofffreisetzungssystem zusätzliche Modifikationen erfordern kann, um eine Abgabe der Wirkstofffracht zu verzögern, wohingegen bei Kern-Schale-Partikeln die Hülle als Diffusionsbarriere dienen kann.

Die meisten bekannten Kern-Schale-Systeme haben einen dichten Kern, bestehend aus Metallen (z.B. Gold)<sup>[36-38]</sup> oder Metalloxiden (z.B. Magnetit,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ),<sup>[30,39-41]</sup> oder es handelt sich um hohle Partikel<sup>[42,43]</sup>. Lediglich die Schale ist porös, was durch Silica oder PMO realisiert werden kann.<sup>[12,28,31,37]</sup> Es existieren aber vergleichsweise wenige Systeme mit Silica oder PMO als Kern.<sup>[44,45]</sup> REBER et al.<sup>[46]</sup> berichten von bimodal mesoporösen Silica bestehend aus SBA-15 und MCM-41, welches zwar komplett porös ist, jedoch nur aus einer Materialklasse aufgebaut ist. HAFFER et al.<sup>[31]</sup> berichten von Kern-Schale-Nanopartikeln aus PMO mit dichtem Silica-Kern, wobei dieser beabsichtigt eine passive Rolle für verkürzte Diffusionswege in der Chromatographie einnimmt. SONG et al.<sup>[47]</sup> synthetisierten vollständig poröse Kern-Schale-Partikel mit Sulfonsäure-modifiziertem Silica-Kern und co-kondensierter Organosilica-Schale mit derselben Modifikation. Es mangelt aber bisher an vollständig porösen Systemen mit deutlich unterschiedlichem chemischen Charakter in Kern und Schale. Dies soll im Rahmen dieser Arbeit durch die Synthese von Partikeln mit nanoporösen Silica-Nanopartikeln als Kern und periodisch mesoporösem Organosilica mit Phenyl-Einheit als Schale realisiert werden. Dieses System soll anschließend für duale und sequentielle Freisetzungen nutzbar gemacht werden (Schema siehe Abb. 1).

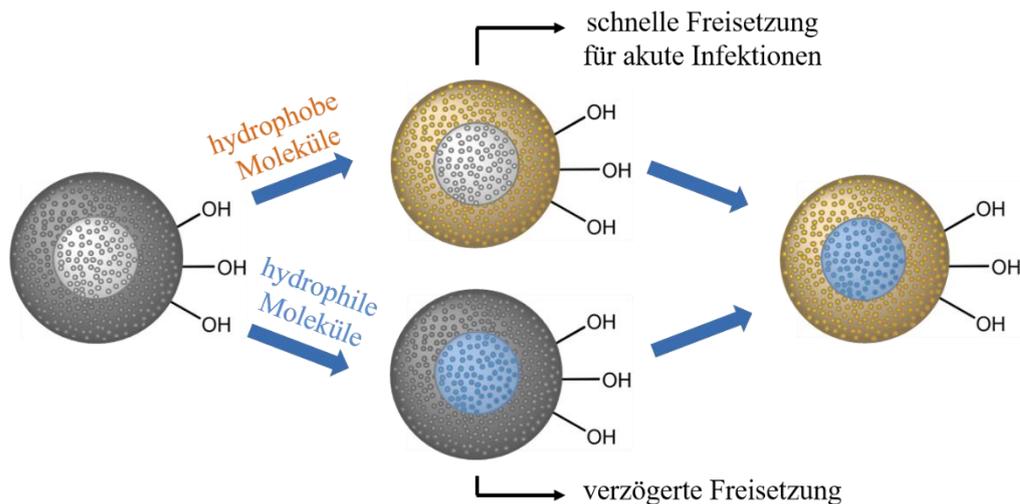


Abb. 1: Schema für eine duale Freisetzung aus Kern-Schale-Nanopartikeln mit hydrophilem Silica-Kern und hydrophober Organosilica-Schale.

Der unterschiedliche chemische Charakter der einzelnen Komponenten soll genutzt werden, um in der hydrophoberen Schale hydrophobe Gastmoleküle zu adsorbieren und im hydrophilen Silica-Kern hydrophile Substanzen anzureichern. Aufgrund der unterschiedlich langen Diffusionswege und unterschiedlich starken Wechselwirkungen zwischen eingelagertem Stoff und Porenwand wird angenommen, dass Moleküle aus der Hülle schnell abgegeben werden, wohingegen für die im Kern akkumulierten Moleküle eine zeitverzögerte und langsamere Freisetzung erfolgen sollte. Ein solches System ist potentiell nützlich für Wirkstoffkombinationen mit synergistischen Effekten<sup>[12,14]</sup> oder um eine rasche Freisetzung von Antibiotika oder Entzündungshemmern aus der Schale und eine sequentielle Abgabe heilungsfördernder Substanzen aus dem Kern umzusetzen. Diese Konzeptidee soll mittels Farbstoff- und Wirkstofffreisetzungen belegt werden.

Da die Nanopartikel im Rahmen dieser Arbeit als Wirkstofffreisetzungssysteme dienen sollen, sind sie während der Freisetzung permanent in Kontakt mit physiologischem Medium bei erhöhten Temperaturen (37 °C), wobei eine Degradation der Materialien erwartet wird.<sup>[16,48]</sup> Dies ist für (Organo)silica-Materialien vielfach berichtet worden und für biomedizinische Anwendungen sogar erwünscht. Zum einen kann die Degradation gezielt für die Freisetzung ausgenutzt werden, um die Wirkstofffracht abzugeben,<sup>[48-50]</sup> zum anderen haben biodegradierbare Materialien bessere Chancen für eine Translation von der Forschung in eine tatsächliche Anwendung in der Medizin, da sie nach Erfüllung ihrer Funktion aufgelöst und ausgeschieden werden und dadurch mögliche toxische

Nebeneffekte durch Rückstände minimiert werden.<sup>[16,51–53]</sup> Viele Degradationsversuche berücksichtigen jedoch für die Auflösungskinetik lediglich die Mengen an detektierter Kieselsäure,<sup>[54]</sup> dem Abbauprodukt von Silica.<sup>[16,48,51,53]</sup> Der Einfluss auf die Porosität, welche essentiell für die Funktion des Wirkstofffreisetzungsystems ist, findet jedoch kaum Beachtung. Zwar ist teilweise punktuell (meist am Ende im Vergleich zu Versuchsbeginn) ein starker Verlust an Porosität ermittelt worden,<sup>[48,55]</sup> allerdings selten in einer Kombination aus Degradations- und Freisetzungsstudie<sup>[51]</sup> und teilweise ohne einen (regelmäßigen) Austausch des Lösungsmittels, obwohl die Partikelkonzentrationen oberhalb der Löslichkeit von Silica lagen.<sup>[56]</sup> Bei letztgenanntem ist keine kontinuierliche Auflösung zu erwarten, da Auflösungsprozesse nur bis zur Sättigung der Lösung mit Abbauprodukten erfolgen können und lediglich Repräzipitationen Änderungen der Partikelgestalt und des Porensystems verursachen.<sup>[51,52,54]</sup> Zudem sind PMO-Materialien nicht annähernd so umfassend wie Silica bezüglich ihres Degradationsverhaltens charakterisiert worden. Daher befasst sich der letzte Abschnitt dieser Arbeit mit der Untersuchung der Stabilität von Silica, PMO und Kern-Schale-Systemen aus diesen Materialien unter Freisetzungsbedingungen in physiologischem Medium bei 37 °C. Dabei soll der Fokus auf der Charakterisierung des Porensystems liegen und ebenso geprüft werden, ob beladene Proben ein signifikant unterschiedliches Verhalten zeigen. Bei den beladenen Proben soll zudem ermittelt werden, ob eine Korrelation zwischen Freisetzung und Änderungen der spezifischen Oberflächen besteht.

Das Gesamtziel der Arbeit besteht also in der Herstellung und Charakterisierung von Organosilica-Materialien als potentielle Biomaterialien, deren Eignung für biomedizinische Anwendungen besonders im Hinblick auf Wirkstofffreisetzen und ihre Stabilität untersucht werden soll.

## 2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die für das Verständnis der vorliegenden Dissertation wichtigen theoretischen Grundlagen behandelt. Es werden sowohl die einzelnen Materialklassen als auch mögliche Anwendungen vorgestellt. Dabei soll der Fokus auf Biomaterialien liegen. Da ein besonderes Augenmerk auf der Entwicklung von Freisetzungssystemen liegt, werden zudem die verwendeten Modellsubstanzen, bei denen es sich zum einen um Farbstoffe, aber auch um Wirkstoffe handelt, vorgestellt sowie verschiedene Freisetzungsmechanismen erläutert.

### 2.1 Biomaterialien

Als Biomaterial bezeichnet werden Materialien zur Erfüllung oder Unterstützung spezifischer Funktionen, zu denen der Körper nicht mehr im Stande ist.<sup>[5]</sup> Diese Materialien sind in Kontakt zu humanen bzw. tierischen Zellen oder Gewebe und Körperflüssigkeiten.<sup>[1,2,7]</sup> Sie werden sowohl außerhalb des Körpers u.a. als Dialysemembranen, Kontaktlinsen oder Wundauflagen als auch innerhalb des Körpers in Form verschiedenster Implantaten verwendet.<sup>[1,2]</sup> Aber auch temporär genutzte Materialien wie (degradierbare) Nahtmaterialien oder Gerüste (Scaffolds)<sup>[4]</sup> für Gewebetransplantate zählen zu den Biomaterialien.<sup>[1]</sup> Für den Einsatz als Biomaterial sind jedoch mehrere Aspekte zu berücksichtigen.

Die verwendeten Materialien sollten biokompatibel sein, also keine unerwünschten Immunreaktionen, Infektionen oder Abstoßungsreaktionen hervorrufen. Sie sollten ebenso nicht toxisch, kanzerogen oder reproduktionstoxisch sein.<sup>[1,2,6]</sup> Gleiches gilt auch für eventuelle Abbauprodukte der Biomaterialien, denn es gibt sowohl bioinerte als auch biodegradierbare Stoffe. Als bioinert bezeichnet werden Materialien mit nahezu keiner Interaktion mit dem umliegenden Gewebe.<sup>[1,2]</sup> Biodegradierbare Materialien hingegen werden bei Kontakt mit körpereigenen Substanzen nach und nach abgebaut; im Fall bioaktiver, bioresorbierbarer Materialien dienen die Abbauprodukte dabei dem Aufbau neuen Gewebes oder Knochen. Sie weisen also eine positive Interaktion mit dem Körper auf.<sup>[1,2]</sup> Neben biologischen Aspekten sind aber auch Aspekte wie die mechanischen Eigenschaften, die Formbarkeit oder die Anpassungsfähigkeit an verschiedene Anwendungen zu berücksichtigen.<sup>[1,2,6]</sup> Auch die mechanischen Eigenschaften können sich infolge des Kontaktes mit Gewebe und Körperflüssigkeiten lokal oder im Ganzen ändern. Zudem sollten die Materialien

sterilisierbar und kosteneffizient sein und im Optimalfall den ästhetischen Ansprüchen des Patienten genügen (z.B. bei dentalen Implantaten).<sup>[1-3,57]</sup>

Allerdings ist zu bedenken, dass der Erfolg eines Biomaterials nicht nur abhängig von den Materialeigenschaften ist, sondern u.a. auch vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten, der Operationstechnik sowie dem Design eines Implantats.<sup>[1,5]</sup>

Biomaterialien lassen sich in drei Materialkategorien unterteilen: Metalle, Polymere und Keramiken, diese können wiederum in bioinerte als auch biodegradierbare Materialien unterteilt werden. Exemplarische Vertreter der verschiedenen Biomaterialkategorien sind in Tab 1 aufgeführt. Die jeweiligen Materialeigenschaften für jede Kategorie folgen im Anschluss.

Tab 1: Exemplarische Vertreter der Kategorien Metall, Polymer und Keramik mit Unterteilung in bioinerte und biodegradierbare Materialien.<sup>[1-3]</sup>

Kategorie	bioinert	biodegradierbar
<b>Metall</b>	Titan(-legierungen)	Magnesium
	Platin	
	rostfreie Stähle	
<b>Polymer</b>	Silicon	Polylactid
	Polymethylmetacrylat	Polycaprolacton
	Polyethylen	Collagen
<b>Keramik</b>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub>
	ZrO <sub>2</sub>	Hydroxylapatit/ Calciumphosphate

Nach natürlichen Materialien waren Metalle die ersten Werkstoffe, welche als Biomaterial eingesetzt wurden. Als Beispiele seien sowohl die Anwendung von Eisen und Bronze als Nahtmaterial bereits im 17. Jahrhundert als auch die Verwendung von Knochenplatten verschiedener Stahltypen ab 1912 genannt.<sup>[1]</sup> Neben rostfreien Stählen kommen heutzutage häufig Titan und dessen Legierungen (z.B. Formgedächtnislegierung Nitinol) sowie Platin zum Einsatz.<sup>[1,2,6]</sup> Letztere zeichnen sich besonders dadurch aus, dass sie bioinert und korrosionsbeständig sind. Allgemein weisen metallische Werkstoffe eine hohe Härte, Festigkeit und Duktilität auf.<sup>[3,5,7]</sup> Metalle werden vorrangig als lastentragende Implantate bei Knochenschäden (Knochenplatten, Nägel, Schrauben) und als Prothesen (z.B. Hüftprothese) eingesetzt.<sup>[2,6]</sup> Nachteilig dabei ist allerdings die Diskrepanz der mechanischen Eigenschaften von Metall und Knochen, was zum sogenannten „*stress*

*shielding*“ führt.<sup>[5,6]</sup> Der Knochen degradiert, wenn er nicht mehr ausreichend belastet wird, nachdem das steifere metallische Implantat den Großteil der Last trägt.<sup>[1,6]</sup> Um den aufgrund der bioinerten Eigenschaften oft mangelhaften Verbund von künstlichem und körpereigenen Material zu optimieren, werden metallische Oberflächen oft beschichtet, beispielsweise mit einer Hydroxylapatit-Schicht, um die Osteointegration zu verbessern.<sup>[1]</sup> Je nach verwendetem Material kann auch Korrosion zu nachteiligen Effekten führen, wenn beispielsweise durch Infektionen bedingt ein saures Milieu zu einer Auflösung und damit vermehrten Freisetzung von Metallionen führt.<sup>[6,7,57]</sup>

Als degradierbarer Vertreter dieser Materialklasse ist Magnesium zu nennen. Es weist mit 10 - 30 GPa einen ähnlichen E-Modul wie Knochen auf und wird in Form von Legierungen als Biomaterial eingesetzt.<sup>[6]</sup> Über die Legierungsbestandteile lässt sich das Korrosions- und damit Degradationsverhalten des Magnesiums beeinflussen, welches in wässrigen Medien unter Wasserstoffentwicklung reagiert.<sup>[6]</sup> Die Wasserstoffentwicklung kann in wenig vaskularisierten Regionen des Körpers aufgrund von Blasenbildungen problematisch sein, bei Anwendungen als filigrane Gefäß-Stents hingegen ist dieses Problem vernachlässigbar.<sup>[6]</sup>

Ab den 1940er Jahren wurde mit Polymethylmetacrylat (PMMA) erstmals ein Vertreter der Polymere für Zahnersatzmaterialien oder für Gelenke verwendet. Ab den 1960er Jahren wurden ebenfalls Silicone erfolgreich implantiert.<sup>[1]</sup> Polymere zeichnen sich allgemein durch ihre Flexibilität aus, sowohl was die Formgebung als auch die Verformbarkeit angeht. Sie sind dehnbar, leicht und ihre Eigenschaften sowie Oberflächen lassen sich relativ einfach modifizieren.<sup>[1,3,57]</sup> Ebenso sind sie elektrisch nicht leitfähig und daher anwendbar als Isolation für neuronale Implantate.<sup>[3]</sup> Nachteilig hingegen sind ihre geringe mechanische Festigkeit, weshalb sie häufig im Weichgewebe, als Nahtmaterialien oder als medizinischer Kleber zum Einsatz kommen.<sup>[2]</sup> Als Vertreter bioinertter Polymere werden die Silicone, die auch wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit sind, in Abschnitt 2.3 ausführlich vorgestellt. Als Vertreter degradierbarer Polymere sind Polycaprolacton, Polyglykolsäure, Polylaktid und Polyurethan zu nennen, deren Degradation gezielt genutzt werden kann, um das Wachstum neuen Gewebes zu unterstützen, indem sie als Gerüste (Scaffolds) beim „*Tissue Engineering*“ eingesetzt werden.<sup>[3,58,59]</sup>

Materialien der dritten Kategorie, der Keramiken, wurden in Form von Aluminiumhydroxid erstmals 1963 als orthopädisches Implantat eingesetzt.<sup>[1]</sup>

Weitere wichtige Vertreter keramischer Biomaterialien sind Hydroxylapatit (ab 1970er Jahre) sowie Zirkoniumdioxid (ab 1980er Jahre).<sup>[1]</sup> Keramiken zeichnen sich allgemein durch ihre Festigkeit, Verschleißbeständigkeit, Langlebigkeit, Korrosionsbeständigkeit sowie chemische und thermische Stabilität, aber auch geringe Bruchzähigkeit, Brüchigkeit und schwierige Fertigung aus.<sup>[1-3,7,60]</sup> Des Weiteren sind sie nicht toxisch und sterilisierbar.<sup>[1]</sup> Eingesetzt werden sie vorrangig als Zahnersatz, Knochenzement oder Oberflächenbeschichtung metallischer Implantate.<sup>[2]</sup>

Aufgrund der beschriebenen Vor- und Nachteile der jeweiligen Materialklassen, werden diese oftmals untereinander kombiniert. Dies erfolgt entweder, indem Bauteile aus verschiedenen Materialien gefertigt werden und nur in ihrer Gesamtheit ein funktionierendes Implantat bilden, wie z.B. bei einer Hüftprothese, deren Schaft und Pfanne beispielsweise metallisch sind, wohingegen der Hüftkopf keramisch ist,<sup>[6]</sup> oder bei einer Cochlea-Elektrode bestehend aus Platinelektroden und einer elektrisch isolierenden Siliconmatrix (siehe Abb. 2).<sup>[61]</sup> Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Kompositen, indem beispielsweise keramische Füllstoffe einem Polymer beigemischt werden oder aber indem ähnlich zum natürlichen Material Perlmutter die Zwischenräume keramischer Schichten mit Polymeren ausgefüllt werden.<sup>[62]</sup>

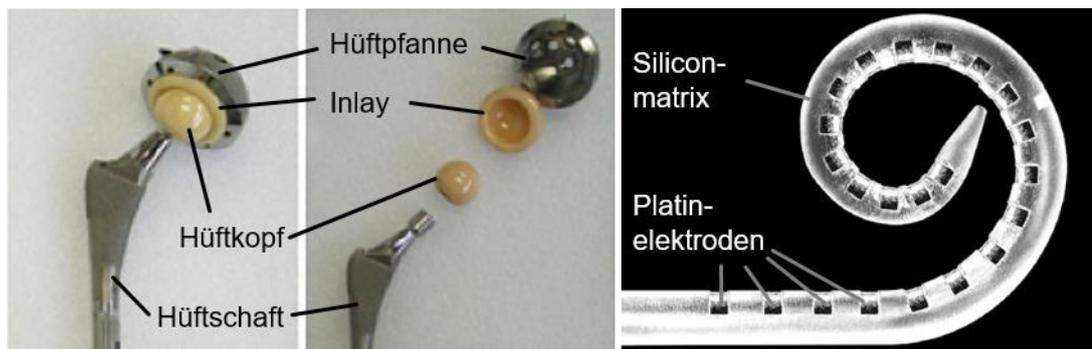


Abb. 2: Links: Hüftprothese bestehend aus Hüftschaff, Hüftkopf, Inlay und Hüftpfanne. Rechts: Cochlea-Elektrode bestehend aus Platinelektroden, die in Silicon eingebettet sind; nach <sup>[6,61]</sup>.

Die Kombination verschiedener Materialien ermöglicht u.a. eine Beeinflussung der mechanischen Eigenschaften, was auch in dieser Arbeit angewendet wird.<sup>[5]</sup> Daher wird im Folgenden speziell auf Silicone, einem Vertreter der Materialklasse der Polymere, sowie auf Silica als Vertreter keramischer Werkstoffe in nanopartikulärer Form eingegangen. Eine besondere Rolle kommt dem periodisch mesoporösen Organosilica zu, welches als spezielle Abwandlung des Silicas vorgestellt wird, allerdings aufgrund eines hohen Anteils organischer verbrückender Einheiten keine

klassische anorganische Keramik darstellt, sondern als Hybridmaterial<sup>[13,15,63]</sup> zwischen anorganischen und organischen Materialien anzusehen ist. Es wird im Folgenden ebenfalls als Füllstoff für Siliconkomposite verwendet und für eine Verwendung als Wirkstofffreisetzungssystem in Betracht gezogen, denn während früher der Ersatz funktionsunfähigen, körpereigenem Gewebes ausreichend erschien, wird heutzutage zunehmend ein Material angestrebt, welches die körpereigene Regeneration fördert und mögliche Implantat-assoziierte Infektionen bekämpfen hilft, wozu kontrolliert freigesetzte Wirkstoffe beitragen können.

## 2.2 Silica und Organosilica-Nanopartikel

Silica, amorphes Siliciumdioxid, ist thermisch und mechanisch stabil und kann vielfältig hergestellt und eingesetzt werden.<sup>[18]</sup> Es lässt sich zum einen durch kontrolliertes Verbrennen von Siliciumtetrachlorid (pyrogenes Silica bzw. pyrogene Kieselsäure)<sup>[21,24,64]</sup> herstellen; in dieser Form wird es häufig als Füllstoff für Polymere verwendet.<sup>[65,66]</sup> Zum anderen lässt es sich über Sol-Gel-Prozesse durch Hydrolyse und Kondensation von Alkoxysilanen gewinnen.<sup>[12]</sup>

Zu den bekanntesten Vertretern dieser nass-chemischen Syntheseroute zählen die von STÖBER et al.<sup>[67]</sup> entwickelten Stöber-Partikel. Diese werden mittels Ammoniak, Tetraethylorthosilikat (TEOS), Alkohol und Wasser hergestellt. Sie sind monodispers, unporös und ihre Größe lässt sich durch Variation der genannten Synthesekomponenten einstellen.<sup>[67]</sup> Bekannte Vertreter für poröses Silica sind die Anfang der 1990er Jahre entwickelten MCM-Materialien (*Mobil Composition of Mater*).<sup>[13,68]</sup> Für die Herstellung poröser Materialien nach dem säuren- oder basenkatalysierten Endotemplatverfahren sind strukturdirigierende Agentien (SDA) essentiell.<sup>[13]</sup> Dazu werden üblicherweise Tenside in Form von Alkanen mit polaren Kopfgruppen (z.B. Cetyltrimethylammoniumbromid; CTAB) oder Blockcopolymere (z.B. Pluronic® F-127) verwendet.<sup>[15]</sup> Wie Abb. 3 zeigt, bilden diese in Lösung Mizellen, die beim Überschreiten der kritischen Mizellenkonzentration sphärisch sind, mit zunehmender Konzentration Stäbchen ausbilden, welche sich bei weiter zunehmender SDA-Menge zu flüssigkristallinen Phasen anordnen.<sup>[13]</sup> Beim echten Flüssigkeit-Templat-Mechanismus lagert sich anschließend die Silica-Vorläuferverbindung (z.B. Tetraethylorthosilikat; TEOS) durch attraktive Wechselwirkungen zu den hydrophilen Kopfgruppen der SDA-Moleküle an die Mizellen an und kondensiert um diese herum (siehe Abb. 3 a).<sup>[13]</sup> Bei der kooperativen Selbstorganisation (siehe Abb. 3 b) kann sich die flüssigkristalline

Phase bereits bei geringeren Konzentration durch Interaktion mit zugesetzten Silica-Vorstufen ausbilden.<sup>[13]</sup> In beiden Fällen wird nach der Kondensationsreaktion ein poröses System durch Entfernen des SDA erhalten. Dies kann entweder durch Calcination oder Extraktion erfolgen.<sup>[13,14]</sup>

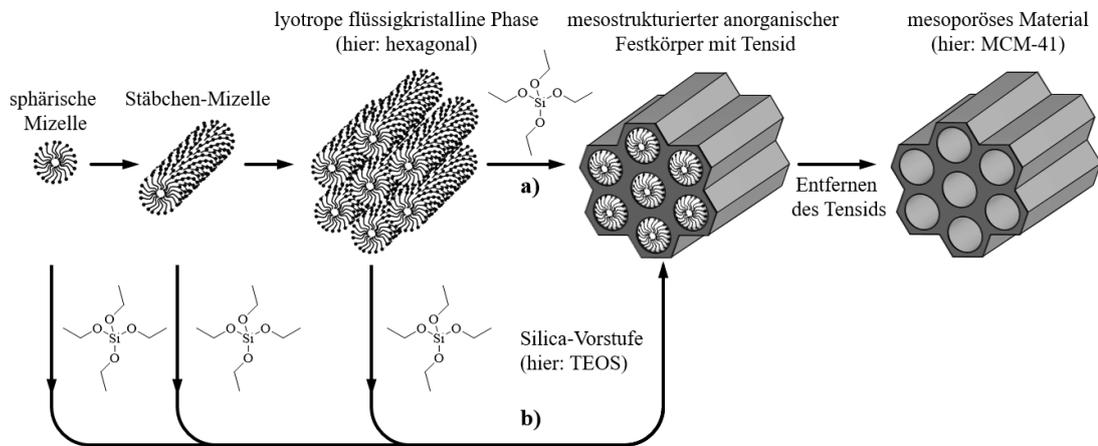


Abb. 3: Bildungsmechanismen mesoporöser Materialien durch strukturdirigierende Agentien: a) Flüssigkristall-Templat-Mechanismus; b) kooperativer Selbstassemblierungs-Mechanismus; nach [13].

Poröse Silica-Materialien zeichnen sich durch eine hohe spezifische Oberfläche ( $900 - 1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )<sup>[69]</sup> sowie ein hohes Polenvolumen aus, wobei die Porengröße variabel einstellbar ist.<sup>[48,54,70]</sup> Der Porendurchmesser ist dabei in einer Größe von 2 - 10 nm über strukturdirigierende Agentien einstellbar.<sup>[13,14]</sup> Partikel mit vergleichsweise großen Poren können unter Verwendung von Quellmitteln<sup>[14]</sup> oder mittels Styrol als Porenbildner<sup>[71]</sup> erhalten werden.

Eine monodisperse Partikelgröße zwischen  $1 \mu\text{m} - 10 \text{ nm}$ <sup>[12]</sup> sowie die Partikelform von Silica-Nanopartikeln ist mit entsprechenden Anpassungen in der Synthese beliebig einstellbar, was eine Anpassung an den beabsichtigten Verwendungszweck ermöglicht.<sup>[54]</sup> Zu den variablen Syntheseparametern zählen die Wahl und Menge des Katalysators, der molaren Mengen der Reaktanten, der Synthesetemperatur, die Rührgeschwindigkeit, Additive (z.B. Salze) und die Wahl der strukturdirigierenden Agentien, wobei teilweise eine Kombination mehrerer Tenside hilfreich ist.<sup>[72]</sup> Unter Verwendung von Tensiden mit positiven Kopfgruppen und Blockcopolymeren kann IKARI et al.<sup>[73,74]</sup> zufolge die Partikelgröße unter Erhalt der Mesostruktur verringert werden. Bei dem auftretenden und im Folgenden als Co-SDA-Mechanismus (siehe Abb. 4) bezeichneten Vorgang erfolgt zunächst eine geordnete Anordnung von unter basischen Bedingungen negativ geladenen Silica-Spezies und positiv geladenen

Tensidmolekülen über elektrostatische Wechselwirkungen. Anschließend lagern sich nichtionische Blockcopolymer daran an und unterbinden so das Partikelwachstum.

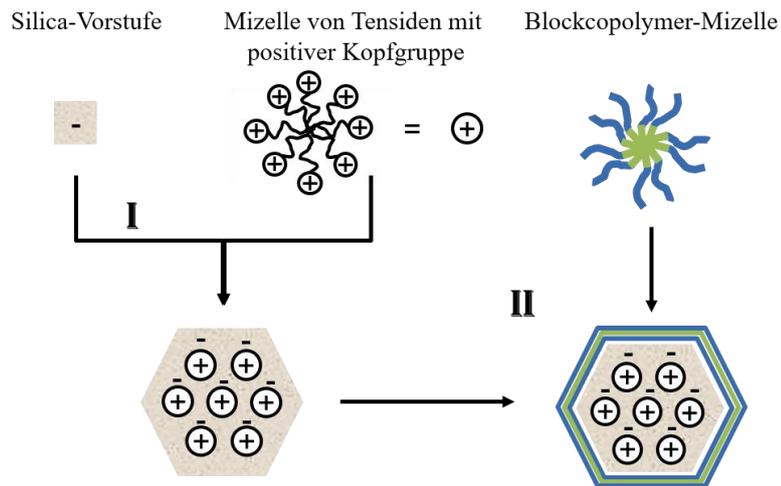


Abb. 4: Schema des Co-SDA-Mechanismus. In Schritt I ordnen sich die negativ geladenen Silica-Vorstufe und die positiv geladenen Tenside geordnet an. In Schritt II findet eine Inhibierung des Partikelwachstums durch Anlagerung nichtionischer Blockcopolymer statt; nach <sup>[73]</sup>.

Silica-Nanopartikel können verschiedenste Formen wie u.a. Sphären und Stäbchen einnehmen oder hohl sein.<sup>[14]</sup> Hohle Partikel können beispielsweise hergestellt werden, indem bei Kern-Schale-Nanopartikeln der Kern je nach Material thermisch zersetzt oder selektiv herausgelöst wird. Eine Morphologiekontrolle in Form eines Übergangs von sphärischer zu stäbchenförmiger Form ist beispielsweise über die Variation der Kettenlänge des verwendeten SDAs möglich.<sup>[75]</sup>

An der Oberfläche von Silica befinden sich verschieden reaktive, hydrophile Typen von Silanolgruppen sowie vergleichsweise hydrophobe Siloxanbindungen, die schematisch in Abb. 5 dargestellt sind.<sup>[64,65,76]</sup> Die freien Silanolgruppen (isoliert und geminal) sind reaktiver als vicinale Silanolgruppen zwischen denen sich aufgrund ihrer räumlichen Nähe Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden; die Polarität der Silanolgruppen begünstigt zudem eine Anlagerung von Wasser.<sup>[25,64]</sup> Bei einer Temperaturerhöhung (z.B. während der Calcination) wird zunächst bis etwa 200 °C physikalisch adsorbiertes Wasser entfernt, anschließend erfolgt eine Dehydroxylierung (200 - 800 °C), wobei die Anzahl vicinaler Silanolgruppen verringert und die der isolierten erhöht wird.<sup>[64]</sup> Silanolgruppen werden unter Abspaltung von Wasser in Siloxangruppen umgewandelt.<sup>[64]</sup> Diese sind zunächst gespannt und in dieser Form reversibel mit Wasser wieder in Silanolgruppen umzuwandeln, bei weiterer Temperaturerhöhung werden sie in stabile Siloxangruppen umgewandelt.<sup>[65,76]</sup> Ab 800 °C werden auch Silanolgruppen im Partikelinneren umgewandelt.

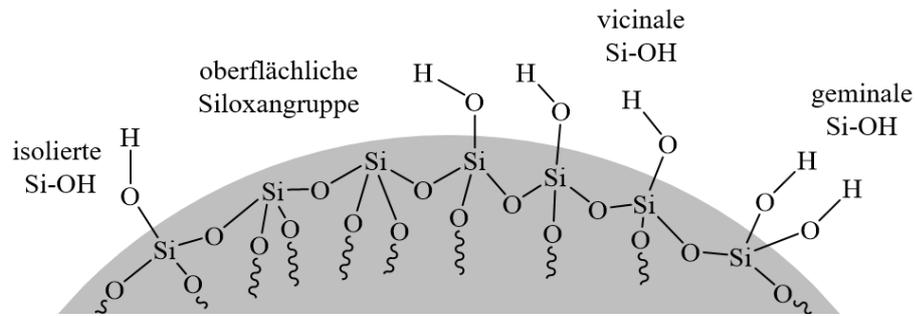


Abb. 5: Typische Gruppen an der Oberfläche von Silica-Materialien; nach <sup>[64,76]</sup>.

Die Bestimmung der Silanolgruppenkonzentration kann u.a. mittels Isotopenaustausch mit  $D_2O$ <sup>[64,76]</sup>, durch Titration mit NaOH in Gegenwart von Salzen nach der SEARS-Methode,<sup>[77,78]</sup> durch Reaktion mit metallorganischen Reagenzien (z.B. Dimethylzink) oder über den Massenverlust beim Erhitzen bis 1200 °C erfolgen.<sup>[64]</sup> Je nach Methode der Wahl und Probenbeschaffenheit wird entweder die Gesamtanzahl (inkl. interner Si-OH) oder die Anzahl zugänglicher Silanolgruppen erhalten und es ergeben sich üblicherweise Werte von  $5.5 - 8.2 \text{ OH} \cdot \text{nm}^{-2}$  <sup>[76,79]</sup> Die zugänglichen Silanolgruppen können als Anknüpfungspunkte für post-synthetische Modifikationen dienen.<sup>[25,80]</sup>

Nicht nur aufgrund der einstellbaren Form und Größe sind Silica-Materialien sehr vielseitig, sondern vor allem aufgrund ihrer Modifizierbarkeit mit organischen funktionellen Gruppen, was eine Anpassung an die beabsichtigte Anwendung möglich macht.<sup>[13,48]</sup> Für das Einbringen funktioneller Gruppen in das Silica gibt es drei verschiedene Wege: Es können zum einen die zuvor erwähnten Silanolgruppen für post-synthetische Modifikationen (auch Grafting genannt; siehe Abb. 6 oben) nach der Templatenentfernung genutzt werden, um unter Abspaltung von niedermolekularen Verbindungen funktionelle Gruppen kovalent an der Oberfläche anzuknüpfen. Dabei kann es jedoch vorkommen, dass die funktionellen Gruppen der für die Modifizierung genutzten Alkoxysilane oder Halogensilane inhomogen verteilt vorliegen. Wenn sie z.B. vorrangig am Poreneingang kondensieren, kann es zudem zu einer Verstopfung des Porensystems führen.<sup>[13,69,81]</sup> Aber auch wenn keine Blockierung der Poren resultiert, so ist aufgrund des Platzbedarfes der hinzugefügten Gruppen mit einer verringerten Porosität zu rechnen.<sup>[13]</sup>

Die zweite Option besteht in der Co-Kondensation (siehe Abb. 6 unten). Bei dieser Syntheseroute wird dem TEOS in der Reaktionslösung ein funktionalisiertes Silan beigemischt und es erfolgt eine gleichzeitige Kondensation der Silica-Vorstufen (TEOS + Alkoxysilan), sodass die funktionellen Gruppen des Produktes aus den

Porenwänden ragen, ohne dass ein Verstopfen der Poren zu befürchten ist.<sup>[13]</sup> Dies hat den Nachteil, dass eine thermische Templatenfernung nicht bzw. nur eingeschränkt möglich ist.<sup>[12]</sup> Ebenso ist der Funktionalisierungsgrad limitiert, da der Ordnungsgrad mit zunehmendem Anteil an Organosilan abnimmt und aufgrund unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeiten sind Homokondensationen der verschiedenen Vorläuferverbindungen und somit inhomogene Verteilungen der Modifikation möglich.<sup>[13]</sup> Die dritte Möglichkeit ist die Synthese periodisch mesoporöser Organosilica, welche in Abschnitt 2.2.1 vorgestellt wird.

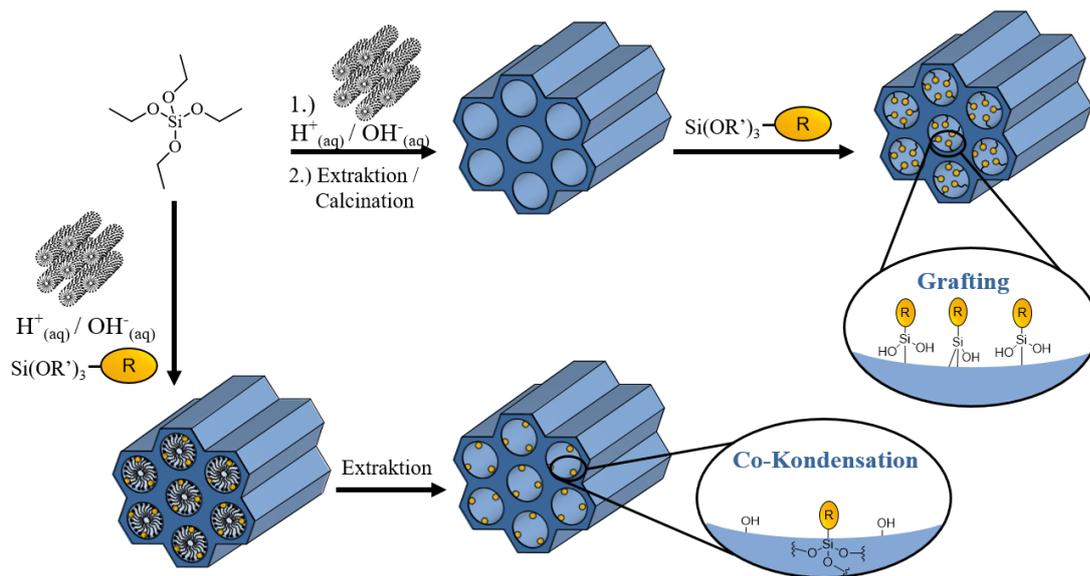


Abb. 6: Schema zur Modifikation von Silica mit organischen Gruppen ausgehend von der Vorläuferverbindung TEOS. Oben: post-synthetische Modifikation (Grafting); unten: Co-Kondensation; nach [13].

Die vorgestellte Variabilität macht die Silica-Materialien vielseitig einsetzbar und besonders anpassungsfähig an die gewünschte Anwendung. Silica ist u.a. einsetzbar im „Bio-Imaging“, als Wirkstofffreisetzungssystem, in der Katalyse sowie Chromatographie.<sup>[14,16]</sup> Als Wirkstofffreisetzungssystem ist es erstmals 2001 untersucht worden.<sup>[14,19]</sup>

Für eine Anwendung als Biomaterial spielen die Abbaubarkeit, die Toxizität sowie die Verteilung und Verweildauer im Körper eine wichtige Rolle und verschiedenste Silica-Materialien sind dahingehend weitreichend untersucht worden. Silica ist degradierbar, was abhängig von verschiedensten Faktoren ist. Während die Partikelgröße eine eher untergeordnete Rolle spielt,<sup>[16,54,72]</sup> lässt sich die Auflösungsrate über die Porosität, Partikelform, das Medium, den Kondensationsgrad, Funktionalisierungen und Additive (z.B. Proteine) beeinflussen. Sphärische Partikel degradieren schneller als stäbchenförmige, wobei mit größerem

Aspektverhältnis die Auflösung zunehmend langsamer wird.<sup>[16,48,72]</sup> Wichtig dabei ist die zugängliche Oberfläche; daher degradieren poröse Partikel auch schneller als unporöse, was mit zunehmender spezifischer Oberfläche oder größeren Poren noch gesteigert wird.<sup>[16,48,51,53]</sup> Die Auflösung erfolgt, indem zunächst die oberflächlichen Silanolgruppen hydratisiert und deprotoniert werden, gefolgt von einer Hydrolyse der Siloxanbindungen.<sup>[16,54]</sup> Diese Vorgänge werden durch Hydroxidionen katalysiert,<sup>[53,54]</sup> folglich ist die Degradation pH-abhängig und erfolgt in basischen Medien schneller als in sauren, besonders ab pH 9 ist ein starker Anstieg der Auflösungsrate zu ermitteln.<sup>[16,48,54,82]</sup> BRAUN et al.<sup>[54]</sup> stellten unter Verwendung verschiedener Medien fest, dass sich Silica in simulierter Magenflüssigkeit<sup>[83]</sup> (pH 1.6) langsamer auflöst als in simulierter Körperflüssigkeit<sup>[83]</sup> (pH 7.25), phosphatgepufferter Salzlösung (PBS; pH 7.4) und simulierter Lungenflüssigkeit<sup>[83]</sup> (pH 7.4). Da die Degradation an Silanolgruppen schneller als an Siloxangruppen erfolgt, ist Silica mit höherem Kondensationsgrad hydrolysestabiler.<sup>[16,48,54]</sup> Auch die Oberflächenbeschaffenheit kann Einfluss auf die Degradation haben. Beispielsweise ist für Silica, das mit Amino- oder Chlorsilanen modifiziert wurde, sowie für Silica mit Polyethyleniminfunktionalisierung eine beschleunigte Auflösung festgestellt worden, wohingegen Modifizierungen mit Polyethylenglykol die Degradation verlangsamen.<sup>[16,48,52]</sup> Letzteres verhindert *in vivo* unspezifische Proteinadsorptionen und verlängert dadurch die Zirkulationsdauer im Körper.<sup>[56]</sup> Als Abbauprodukt des Silicas wird Monokieselsäure erhalten,<sup>[16,48,51–53,82]</sup> die im Körper mittels Blut und Lymphe transportiert und über den Urin ausgeschieden wird.<sup>[16,48,53]</sup> Die Abbauprodukte des Silicas sind nicht toxisch und gelten daher als ungefährlich. Da Silicium das dritthäufigste Spurenelement im menschlichen Körper ist und es die Knochenbildung bzw. deren Heilung fördert, kann ein Mangel sogar nachteilig sein.<sup>[16,53]</sup> Je nachdem wie reich an Gemüse und Meeresfrüchten die Ernährung ist, werden täglich 20 - 200 mg dieses Spurenelementes über die Nahrung aufgenommen.<sup>[16]</sup> Zudem ist Silica selbst als Additiv in Lebensmitteln von der FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) zugelassen, was die Unbedenklichkeit untermauert.<sup>[84]</sup> Die Biokompatibilität ist in der Literatur vielfach beschrieben<sup>[14,85–87]</sup> und durch zahlreiche Zelltests und Tierversuche untersucht worden. Es ist als Biomaterial von der FDA jedoch noch nicht zugelassen worden.<sup>[16]</sup> Cornell Dots, fluoreszenzmarkierte Silica-Nanopartikel mit beabsichtigter Nutzung in der Tumorbehandlung, sind allerdings 2014 für eine klinische Phase I-Studie zugelassen

worden und eine erste humane Studie deutete einen sicheren Einsatz als Kontrastmittel für Tumore an.<sup>[16,88]</sup> Neben der zuvor erläuterten Degradation, ist auch die Verteilung innerhalb des Körpers sowie der Verbleib nicht degradierter Materialien wichtig. Tierversuche haben gezeigt, dass Silica *in vivo* nicht zytotoxisch ist und zu 73 % über den Urin und zu 21 % über den Kot innerhalb einer Woche (meist schon nach zwei Tagen) ausgeschieden wird.<sup>[16]</sup> Kleine Nanopartikel (< 5 - 5.5 nm)<sup>[16,49]</sup> werden über die Nieren (renales System) im Urin ausgeschieden. Partikel, die größer als 10 nm sind, reichern sich aufgrund von Phagozytose in Leber und Milz an (retikuloendotheliales System).<sup>[16,88]</sup> Diese Anreicherung, gefolgt von einem Transport in den Verdauungstrakt, erfolgt umso schneller je besser Serumproteine ladungsabhängig adsorbieren. Somit haben Partikel mit negativer Ladung eine längere Verweildauer als positiv geladene.<sup>[16,72]</sup> Auch die Porosität kann Einfluss auf die Anreicherung in Organen haben. YU et al.<sup>[89]</sup> berichteten, dass poröse Silica-Nanopartikel eher in der Lunge zu finden waren, wohingegen für unporöse eine Anreicherung in der Leber erfolgte.

### 2.2.1 Periodisch mesoporöse Organosilica

Die 1999 erstmals von INAGAKI et al.,<sup>[90]</sup> ASEFA et al.<sup>[91]</sup> und MELDE et al.<sup>[92]</sup> hergestellten periodisch mesoporösen Organosilica (PMO) sind Hybridmaterialien aus periodisch alternierenden anorganischen Siloxangruppen und verbrückenden organische Gruppen, die aus meist bissilylierten Vorstufen des Typs  $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$  synthetisiert werden.<sup>[13,15,93]</sup>

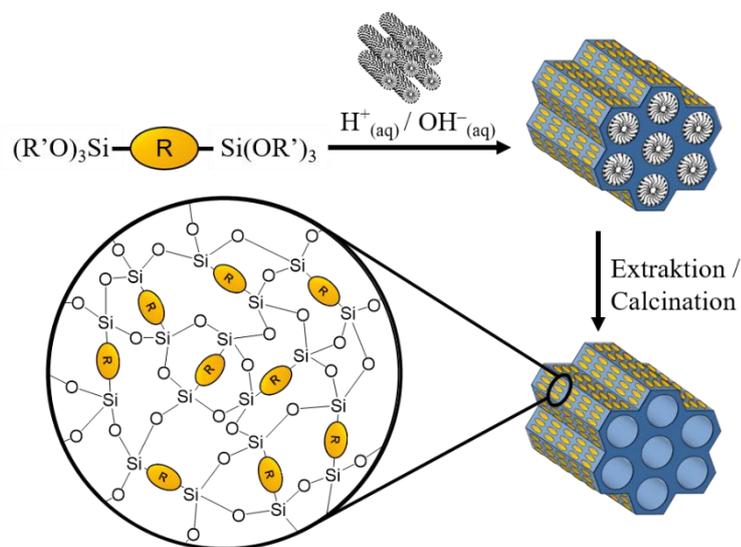


Abb. 7: Schema der Synthese von periodisch mesoporösen Organosilica-Materialien; nach [13].

Diese mittels Sol-Gel-Verfahren und strukturdirigierender Agentien hergestellten Materialien weisen direkt nach der Synthese homogen verteilte inhärente organische

Modifikationen in den Porenwänden (siehe Schema in Abb. 7) und hohe spezifische Oberflächen und Porenvolumina auf.<sup>[12,13,15,94]</sup> Durch die Verankerung der organischen Gruppen in der Porenwand besteht nicht die Gefahr einer Porenblockierung, was eine verbesserte Diffusion in den Poren zur Folge hat.<sup>[72,81]</sup> Ebenso ermöglicht die hohe Modifikationsdichte eine hohe Wirkstoffbeladung bei Anwendungen als Freisetzungssystem.<sup>[81,94]</sup> Die Interaktionen von eingelagerter Substanz und Pore können sogar ein Entweichen der Gastmoleküle ohne „Capping“ der Porenausgänge bewirken.<sup>[12]</sup> Dies gilt durch den hybriden Aufbau der PMOs gleichermaßen für hydrophile wie für hydrophobe Substanzen.<sup>[12]</sup>

Häufig werden kurzkettige und starre verbrückende Einheiten wie Methylen-, Ethylen-, Ethenylen-, Phenyl- und Biphenyl-Gruppen eingesetzt.<sup>[15,63,81,95]</sup> Je größer oder flexibler die organische Einheit ist, desto eher ist eine Co-Kondensation mit z.B. TEOS zum Erzielen geordneter Strukturen mit inhärenten Modifikationen erforderlich.<sup>[15]</sup> Dadurch sind Materialien mit vergleichsweise großen Brückeneinheiten wie z.B. Tetraphenylpyren-PMO<sup>[96]</sup> zu erhalten. Auch speziellere PMOs mit Heteroatomen (z.B. Thiophen-PMO)<sup>[13,15]</sup>, Farbstoffeinheiten (z.B. Acridon-PMO)<sup>[15,97]</sup> oder Metallkomplexen (z.B. Porphyrineinheit)<sup>[15,63,98]</sup> sind literaturbekannt.<sup>[63]</sup>

Aufgrund der organischen Brücken sind PMOs grundsätzlich thermisch anfällig, allerdings abhängig von der Art der Brückeneinheit und Calcinationsatmosphäre stabil bis 500 °C (Phenyl-PMO).<sup>[13,15]</sup> Durch gezielte thermische Behandlung von u.a. Methylen-PMO lassen sich durch Spaltung von Si-C-Bindungen terminale funktionelle Gruppen unter Erhalt der Struktur erzeugen.<sup>[13,15,81,94]</sup> Die inhärente organische Modifikation macht PMOs jedoch auch hydrophober und allgemein mechanisch stabiler und hydrolysestabiler als Silica.<sup>[13,15,94]</sup>

PMOs sind in Größe, Morphologie und Porosität durch Anpassung der Syntheseparameter ebenso variabel wie die zuvor vorgestellten Silica-Materialien. Zu diesen Parametern zählen u.a. das gewählte (Co-)SDA, das Lösungsmittel, die Restgruppen des Präkursors, die Konzentrationen der Synthesekomponenten, der pH-Wert, die Temperatur, die Rührgeschwindigkeit oder Additive.<sup>[94]</sup> Die am häufigsten verwendeten SDAs sind Alkyltrimethylammoniumhalogenide (Kettenlänge 8 - 18) und Triblockcopolymer.<sup>[15]</sup> Großporige PMOs sind vorrangig für Ethylen-PMOs bekannt.<sup>[13]</sup> Verbreiterte Poren können z.B. durch Quellmittel wie 1,3,5-Trimethylbenzol erzielt werden.<sup>[15,94]</sup>

Für PMO sind verschiedenste Morphologien berichtet worden wie Sphären, Stäbchen, Plättchen, Gyroide, faserartige Partikel oder hohle Partikel.<sup>[13,15,63,69]</sup> Die Erstgenannten sind vielfach als schwierig herzustellen beschrieben worden,<sup>[13]</sup> jedoch für einige Anwendungen (z.B. HPLC) von Bedeutung und durch geringe Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen.<sup>[13]</sup> Hohle Partikel können mittels Quellmittelzusatz<sup>[15]</sup> oder mithilfe herauslösbarer Kernmaterialien (z.B. Hämatit) hergestellt werden.<sup>[63]</sup> Eine Variation der Partikelform unter Verwendung des gleichen PMO-Präkursors wird von FATIEIEV et al.<sup>[18]</sup> für Phenylen-PMO mithilfe von aprotischen Zusatzlösungsmitteln erzielt. Sie beschreiben die Synthese faserförmiger Nanopartikel mithilfe von Toluolzusatz, stäbchenförmiges PMO wird mit Cyclohexan und sphärisches Material mit *N,N*-Dimethylformamid erhalten. Durch Mischungen von Lösungsmittelzusätzen können ebenso gekrümmte Stäbchen hergestellt werden.

PMOs sind nicht nur in Pulverform, sondern auch in Form dünner, optisch transparenter Filme darstellbar.<sup>[94]</sup> GUAN et al.<sup>[95]</sup> berichten für Ethylen-PMO von kubischem Material, von hexagonalen Plättchen für Methylengruppen enthaltendes PMO und Sphären für Phenylen-PMO. Ebenso führt die von ihnen vorgenommene Verringerung der Ammoniakkonzentration zu einem abnehmenden Partikeldurchmesser für Ethylen-PMO.

Zusätzlich zu post-synthetischen Modifikationen der oberflächlichen Silanolgruppen,<sup>[99]</sup> wie sie für Silica schon beschrieben worden sind, bietet sich bei den PMOs die Möglichkeit die verbrückende organische Einheit zu funktionalisieren.<sup>[15]</sup> Es besteht bei ungesättigten Bindungen, wie sie u.a. bei Ethylen-PMO vorliegen, die Möglichkeit, diese zu bromieren und sie anschließend durch Substitutionsreaktionen mit anderen funktionellen Gruppen auszustatten.<sup>[12,13,15]</sup> Aromatische Einheiten (z.B. in Phenylen-PMO) können u.a. nitriert und aminiert<sup>[100,101]</sup> oder sulfoniert<sup>[17]</sup> werden.<sup>[12,13]</sup> Durch Kombination von Grafting und Modifikation der organischen Brücke oder durch Co-Kondensation verschiedener funktioneller bissilylierter Vorstufen lassen sich bi- bzw. multifunktionale Materialien herstellen.<sup>[13]</sup>

Anwendungsgebiete für PMOs bieten sich in der Katalyse, Chromatographie, als low-*k*-Material, als Adsorbens oder als Wirkstofffreisetzungssystem.<sup>[13,15,18,69]</sup> Als Katalysator(trägermaterial) eignen sich PMOs für eine Vielzahl organischer Reaktionen (u.a. für Kondensationen, Veresterungen und Acetylierungen).<sup>[15,63]</sup>

Dabei sind sie aufgrund ihrer Hydrophobie und der daraus resultierenden Stabilität resistenter als Silica-Materialien in Bezug auf einen Aktivitätsverlust.<sup>[15]</sup> REBBIN et al.<sup>[102]</sup> berichten von sphärischen Phenylen-PMOs als geeignetem Material für stationäre Phasen in der HPLC für aromatische Analyten, welche höhere Retentionen als ein kommerzielles Material zeigen.<sup>[15]</sup> In Form dünner Filme sind sie potentielle Isolatoren in der Halbleiterindustrie, da sie aufgrund ihrer Porosität ( $k_{\text{Luft}} = 1$ ) und schlecht polarisierbaren hydrophoben Einheiten geringere Dielektrizitätswerte als das bisherige Standardmaterial Siliciumdioxid ( $k = 3.8$ ) erzielen können.<sup>[13,15,81]</sup> PMOs mit Tetrasulfidgruppen eignen sich zur Reinigung wässriger Lösungen durch selektive Adsorption von Quecksilberionen.<sup>[13,63,81]</sup> Thiolgruppen eignen sich allgemein für toxische Schwermetalle.<sup>[94]</sup> Bei Verwendung als Wirkstofffreisetzungssystem ist mit einer hohen Beladung und langsameren Freisetzungsraten als bei Silica zu rechnen aufgrund der hydrophoben Wechselwirkungen zwischen organischer Brückeneinheit und dem Wirkstoff.<sup>[15]</sup> PMOs wurden für derartige Anwendungen schon mit Proteinen (u.a. Hämoglobin), Enzymen (u.a. Lipasen) oder Wirkstoffen (u.a. Ibuprofen, Cisplatin) beladen.<sup>[15]</sup> PMOs sind potentiell biokompatibel,<sup>[12,18,69]</sup> diesbezüglich aber noch nicht so umfassend untersucht worden wie Silica-Materialien. Allerdings deuten verschiedenste Studien auf eine Eignung als Biomaterial hin. N. WENDT<sup>[17]</sup> stellt für Beschichtungen von Phenylen- und Biphenylen-PMO hohe Überlebensraten für NIH3T3-Fibroblasten fest. Ähnliches stellen FATIEIEV et al.<sup>[18]</sup> für Zelltests von Phenylen-PMO verschiedener Morphologien an HeLa-Zellen fest. Deren Überlebensraten für faser- und stäbchenförmige Partikel weisen bis zu einer Konzentration von  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  Werte von über 80 % auf, lediglich die untersuchten sphärischen PMO wiesen ein geringeres Zellüberleben auf. GUAN et al.<sup>[95]</sup> zeigen, dass Methylen-PMO für HeLa-Zellen bis zu  $125 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  nicht zytotoxisch sind. Von MA et al.<sup>[103]</sup> vorgestellte Ergebnisse zu Ethylen-PMO belegen deren Biokompatibilität in Bezug auf humane Nierenzellen bis zu einer Konzentration von  $1200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  sowie deren Hämokompatibilität. Aufgrund der organischen Gruppen sind PMOs hydrolysestabiler als Silica, da deren Hydrophobie zu einer geringeren Reaktivität der Siloxaneinheiten führt, für Ethylen-PMO wurde zum Zeitpunkt der vollständigen Auflösung vergleichbaren Silicas lediglich eine Degradation um 2 % ermittelt.<sup>[16,93]</sup> Ähnliche Resultate wurden für Phenylen-PMO nach 6 d in DMEM erhalten.<sup>[12]</sup> Dies könnte PMOs für ein

langfristiges Bio-Imaging oder verzögerte Freisetzungen nutzbar machen, schließt aber nicht Anwendungen für degradierbare Materialien aus. Mit einer entsprechenden organischen, spaltbaren Gruppe (z.B. Disulfid- oder Oxamid-Brückeneinheit) ist dies möglich.<sup>[16,104]</sup>

### 2.3 Silicone

Silicone bzw. Polyorganosiloxane sind synthetische Polymere, die aus einer alternierenden Kette von Silicium- und Sauerstoffatomen aufgebaut sind; die freien Valenzen sind durch organische Gruppen (meist: Methyl) abgesättigt.<sup>[21]</sup>

Siliconelastomere sind dreidimensionale Netzwerke aus Siliconvorstufen, die durch drei verschiedene Arten von Vernetzungsreaktionen aufgebaut werden können: radikalische Vernetzung, Polykondensation oder Polyaddition.<sup>[9,21,24]</sup> Die meist genutzte Art ist die radikalische Vernetzung, die preisgünstig ist und für HCR-Silicone (engl.: *high-consistency silicone rubber*) genutzt wird, wobei Polymere mit Vinylgruppen mittels organischer Peroxide als Radikalstarter verknüpft werden.<sup>[21,23]</sup>

Bei der Polykondensation werden Polymerketten mit u.a. Hydroxy-, Alkoxy- oder Methylacetoxyendgruppen und unter Abspaltung niedermolekularer Verbindungen (u.a. Essigsäure, Alkohole) in Anwesenheit metallorganischer Katalysatoren verknüpft.<sup>[21]</sup> Dazu ist meist ein gewisser Grad an Luftfeuchtigkeit nötig, weshalb die Polymerisation von außen nach innen erfolgt. Aufgrund der Abspaltung von Nebenprodukten ist mit einer Schrumpfung zu rechnen (0.5 - 1 %).<sup>[21]</sup> Dieses Problem wird bei der in dieser Arbeit angewendeten Additionspolymerisation umgangen, da bei dieser Vernetzungsart keine niedermolekularen Nebenprodukte entstehen.<sup>[23]</sup> Die Verknüpfung erfolgt durch Hydrosilylierung, der Reaktion von Vinylgruppen mit Si-H-Gruppen (siehe Abb. 8) mithilfe von geringen Mengen an Platinkomplexen; allerdings erhöht der Katalysator den Preis dieser Vernetzungsart.<sup>[21,23]</sup> Häufig genutzt wird der Karstedt-Katalysator, der sich aus Hexachlorplatinsäure und Divinyltetramethyldisiloxan gewinnen lässt.

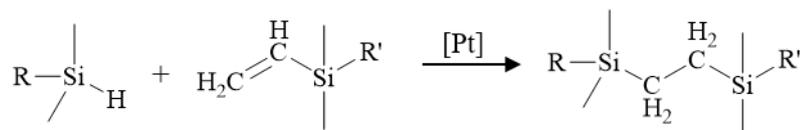


Abb. 8: Reaktionsschema der Additionspolymerisation. Die Vernetzung erfolgt mittels Platinkatalysator zwischen Si-H-Gruppen und ungesättigten Kohlenstoffbindungen; nach<sup>[21]</sup>.

Um das Silicon für die Dauer der Verarbeitungsabläufe bei Raumtemperatur langsam vernetzen zu lassen und gleichzeitig eine schnelle Aushärtung bei hohen

Temperaturen gewährleisten zu können, werden Inhibitoren (z.B. 4 Äq. Dimethylfumarat oder Dimethylmaleat) beigemischt.<sup>[24,105]</sup> Da die Vernetzung zweier Komponenten auch bei Raumtemperatur erfolgen kann, werden mittels Polyaddition vernetzte Silicone auch als RTV-2 (Raumtemperaturvulkanisat aus zwei Komponenten) bezeichnet.<sup>[23]</sup> Amine und Organoschwefelverbindungen wirken als Katalysatorgift.<sup>[21]</sup>

Silicone haben eine geringe Glasübergangstemperatur und sind über einen weiten Temperaturbereich ( $-75$  bis  $250$  °C)<sup>[24]</sup> allgemein weich und flexibel und benötigen dazu im Gegensatz zu anderen Polymeren (z.B. Polyvinylchlorid) keine Weichmacher.<sup>[21,106]</sup> Sie sind aufgrund ihrer Methylgruppen, die die polare Siloxankette nach außen hin abschirmen, sehr hydrophob und weisen nur schwache Ketteninteraktionen auf, was u.a. in einer geringen Oberflächenspannung ( $20.4 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ ) resultiert.<sup>[21,23,107]</sup> Aufgrund der starken Si-O-Bindung ( $110 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ )<sup>[23]</sup> sind sie chemisch und thermisch (bis  $400$  °C) stabil und resistent gegenüber UV-Strahlung.<sup>[21,24,106]</sup> Zudem sind Silicone optisch transparent,<sup>[108]</sup> dielektrisch<sup>[107]</sup> und durchlässig für Gase (u.a.  $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$ ).<sup>[21]</sup>

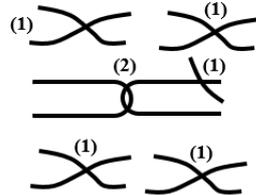
Aufgrund ihrer Eigenschaften, der geringen Kosten für Silicon sowie der guten Verarbeitbarkeit werden sie vielseitig eingesetzt, u.a. als Isolation in der Elektronikindustrie, als Wärmeübertragungsmedium, als Dichtungen oder in der Raumfahrt.<sup>[21,22,24,108]</sup>

Da sie meist nicht toxisch sowie biokompatibel, sterilisierbar, autoklavierbar und für ihre lange Haltbarkeit bekannt sind,<sup>[21,24,107-110]</sup> werden sie vielseitig in medizinischen Geräten und Implantaten als Biomaterial verwendet, beginnend im Jahr 1946 bei einer Gallengangsrekonstruktion.<sup>[21]</sup> Allerdings ist dabei auf einen hohen Reinheitsgrad des Silicons, eventuelle Nebenprodukte und Katalysatorreste zu achten. Aufgrund ihrer guten Hämokompatibilität werden sie für Beschichtungen von Spritzen oder in Dialysegeräten und Herzschrittmachern genutzt.<sup>[3,21,107,109]</sup> Ebenso genutzt werden sie als Katheter,<sup>[3,21,107]</sup> als Shunts,<sup>[21]</sup> für rekonstruktive oder ästhetische Zwecke in der plastischen Chirurgie (z.B. Brust-, Hoden-, Kinn und Wadenimplantate),<sup>[21,109]</sup> als künstliche Gelenke,<sup>[21,109]</sup> als Kontaktlinsen<sup>[9,106]</sup> oder in Cochlea-Implantaten.<sup>[3,61,107]</sup>

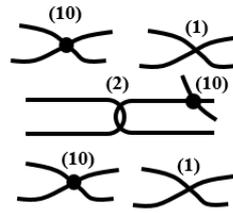
Zu den Nachteilen der Silicone zählen eine hohe thermische Ausdehnung und eine geringe mechanische Stärke.<sup>[66,106]</sup> Zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften können Füllstoffe (oft Silica) beigemischt werden.<sup>[21,23,24,111]</sup> Aber

auch die Beeinflussung anderer Eigenschaften (z.B. Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit durch Ruß) ist möglich.<sup>[21]</sup> Die möglichen Wechselwirkungen innerhalb eines Siliconkomposits sind dabei vielfältig (siehe Abb. 9).

### Polymer ohne Füllstoff

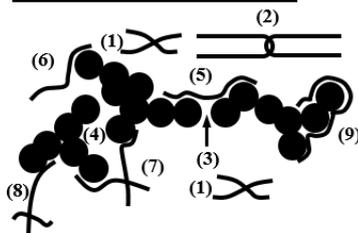


1. frische Dispersion

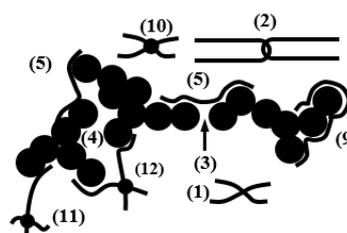


2. ausgeheilte Dispersion

### Polymer mit Füllstoff



1. frische Dispersion



2. ausgeheilte Dispersion

Abb. 9: Schema der in Polymeren mit und ohne Füllstoff auftretenden Wechselwirkungen in verschiedenen Stadien der Herstellung: Links: unvernetzte frische Dispersion; rechts: ausgeheilte, vernetzte Dispersion. Art der Wechselwirkungen: (1) schwache Polymer-Polymer-Wechselwirkungen; (2) mechanische Verwicklungen der Polymerstränge; (3) Füllstoff-Füllstoff-Wechselwirkung über Wasserstoffbrückenbindungen; (4) mechanisch verstrickte Füllstoffaggregate; (5) Füllstoff-Polymer-Wechselwirkung unter Ausbildung einer Polymerbrücke; (6) Füllstoff-Polymer-Wechselwirkung mit einzelner Kette aus dem Grundmaterial; (7) schwache Polymer-Polymer-Wechselwirkung von einzelnen an Aggregaten adsorbierten Ketten; (8) Polymer-Polymer-Wechselwirkung von adsorbierter Polymerkette und Kette aus dem Grundmaterial; (9) mit adsorbierter Polymerkette „beschichtetes“ Füllstoffaggregat; (10) chemisch verknüpfte Polymerketten; (11) chemische Verknüpfung von partiell adsorbierter Polymerkette und Polymer des Grundmaterials; (12) chemische Verknüpfung von an unterschiedlichen Aggregaten adsorbierten Polymerketten; nach <sup>[66]</sup>.

In ungefüllten Polymeren treten lediglich schwache VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten sowie mechanische Verwicklungen der Polymerstränge auf.<sup>[66]</sup> Nach dem Ausheilen wird der Materialverbund durch die während der Vernetzung ausgebildeten kovalenten Bindungen gestärkt. In Polymeren mit Füllstoff stellen diese ein Hindernis im Materialfluss dar.<sup>[23]</sup> und es treten zahlreiche weitere Interaktionen auf, die den Materialverbund stärken und zu einer Verfestigung des Komposits führen. Dies zeigt sich bereits im unvernetzten Zustand. Zusätzlich zu den mechanischen Verwicklungen und Polymer-Polymer-Wechselwirkungen im reinen Polymer treten Verstrickungen von Füllstoffaggregaten, welche Mikrostrukturen bilden können,<sup>[23]</sup> Füllstoff-Füllstoff- sowie Füllstoff-Polymer-Wechselwirkungen in Kompositen auf, letztere sind dabei am wichtigsten.<sup>[23,66]</sup> Je nach Oberflächengruppen der Füllstoffe handelt es sich bei

den Füllstoff-Füllstoff-Wechselwirkungen um starke Wasserstoffbrückenbindungen ( $1 - 30 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; bei Silanolgruppen am Silica) oder schwache VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen ( $0 - 1.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; bei hydrophob modifiziertem Silica).<sup>[23,66,112]</sup> Die Anzahl der Oberflächensilanolgruppen ist für die Stärke der Wechselwirkungen wichtig.<sup>[23]</sup> Durch Füllstoff-Polymer-Wechselwirkungen können Füllstoffaggregate teilweise polymerbeschichtet werden, Polymerstränge als Brücke zwischen Partikeln wirken oder Partikel mit Polymerdomänen verbinden.<sup>[66,111]</sup> Nach der Polymerisation liegen zudem verknüpfende kovalente Bindungen vor. Die Silica-Füllstoffe wirken als „pseudo-Vernetzungspunkte“, aufgrund der zahlreichen reversiblen Wechselwirkungen erhöhen sie die Festigkeit des Materials durch Stärkung des Materialverbundes.<sup>[66,111]</sup>

## 2.4 Gastmoleküle

Im Rahmen dieser Arbeit kommen sowohl Farbstoffe als auch Wirkstoffe als Modellsubstanzen zum Einsatz, die im Folgenden kurz vorgestellt werden. Die Farbstoffe Fluorescein und Methylenblau dienen einerseits dem Konzeptnachweis der CSNPs, andererseits dient Methylenblau bei den Physisorptions- und Stabilitätsuntersuchungen als Modellsubstanz, da dieses einfach handhabbar und kostengünstiger als die Wirkstoffe ist.

### 2.4.1 Wirkstoffe

Dieser Abschnitt stellt kurz die in dieser Arbeit verwendeten Wirkstoffe vor, deren Strukturformeln in Abb. 10 aufgeführt sind. Das lipophile Rolipram wird für Freisetzen aus hydrophobem Organosilica aufgrund seiner neuroprotektiven Eigenschaften verwendet. Ein Konzeptnachweis der Kern-Schale-Nanopartikel soll anhand von zwei Wirkstoffkombinationen aus je einem hydrophoben und einem hydrophilen Medikament erfolgen. Zum einen wird eine Kombination aus Ciprofloxacin (hydrophob) und Dexamethasonphosphat (hydrophil) genutzt, welche u.a. unter dem Handelsnamen Cilodex<sup>®</sup> vertrieben wird. Dabei handelt es sich um Ohrentropfen zur Behandlung von Mittelohrentzündungen (otitis media).<sup>[113]</sup> Zum anderen werden Ibuprofen (hydrophob) und Procainhydrochlorid (hydrophil) verwendet. Eine Kombination dieser Wirkstoffe wurde bereits von XU et al.<sup>[114]</sup> im Hinblick einer dualen Freisetzung aus polymerbasierten Nanopartikeln untersucht.

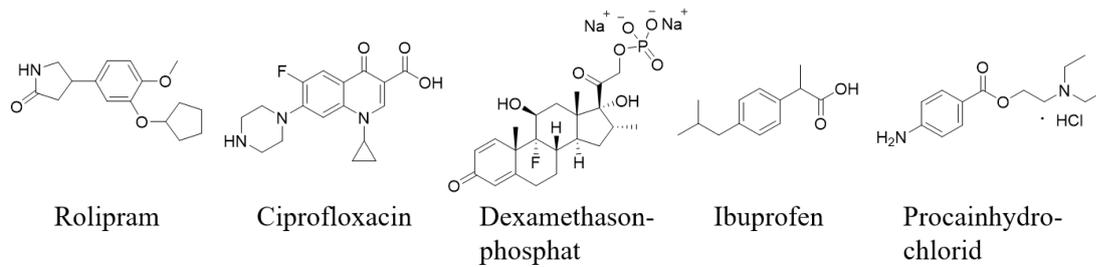


Abb. 10: Strukturformeln der verwendeten Wirkstoffe.

### Rolipram

Rolipram ist ein ursprünglich als Antidepressivum<sup>[115]</sup> getesteter, allerdings aufgrund von Nebenwirkungen nicht klinisch zugelassener<sup>[116]</sup> Wirkstoff mit einer Bioverfügbarkeit von 74 - 77 %.<sup>[117]</sup> Endogene Depressionen können auf eine verminderte Neurotransmitteraktivität zurückgeführt werden infolgedessen geringe oder unzureichende Konzentrationen an Noradrenalin und cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) im Körper vorliegen können.<sup>[115]</sup> Rolipram ist ein selektiver Hemmstoff für Phosphodiesterase Typ 4.<sup>[116,118]</sup> Dieses Enzym hydrolysiert cAMP in Nerven- und Immunzellen, weshalb aus einer Behandlung mit Rolipram ein Anstieg der cAMP-Konzentration resultiert.<sup>[116,119]</sup> Dadurch wird dann vermehrt Noradrenalin gebildet und gleichzeitig die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sowie die Expression von proinflammatorischen Zytokinen unterdrückt.<sup>[116]</sup> Zu letzteren zählen der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und verschiedene Interleukine; deren Unterdrückung ist ursächlich für eine entzündungshemmende Wirkung von Rolipram.<sup>[116,117,120,121]</sup>

Ein neuroprotektiver Effekt von Rolipram auf Spiralganglienneuronen (entnommen aus Cochlea von Ratten oder Mäusen) konnte *in vitro* von KRANZ et al.<sup>[118]</sup> und GLUECKERT et al.<sup>[122]</sup> belegt werden. Rolipram kann die Reizbarkeit von Neuronen verbessern.<sup>[116]</sup> Der neuroprotektive Effekt von Rolipram kann durch eine Kombination mit dem Protein BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) noch gesteigert werden.<sup>[118]</sup>

Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen Sehstörungen, Kardiotoxizität, Übelkeit und Erbrechen.<sup>[115,116]</sup> In Tierversuchen mit Ratten wurden u.a. Symptome wie Hypothermie, Hypoaktivität, Abmagerung, Gefäßentzündungen in Herz und Leber, erhöhter Speichelfluss sowie Zucken von Pfoten und Kopf festgestellt.<sup>[116]</sup>

### **Ciprofloxacin**

Ciprofloxacin (CFX) ist ein 1983 von der Bayer A.G. patentiertes, synthetisches Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Fluorochinolone.<sup>[123]</sup> Es ist löslich in Essigsäure, jedoch kaum löslich in Wasser, Ethanol oder Aceton.<sup>[123]</sup> Es zeichnet sich durch eine gute Bioverfügbarkeit (70 - 80 %), Effektivität gegen multiresistente Krankheitserreger sowie vergleichsweise geringe Toxizität aus.<sup>[123]</sup> Es wirkt gegen aerobe Gram-negative und Gram-positive Bazillen sowie einige anaerobe Gram-negative Spezies.<sup>[123,124]</sup> Es ist u.a. anwendbar bei Infektionen der Atemwege, Harnwege oder Hauterkrankungen, sollte jedoch erst zum Einsatz kommen, wenn andere Antibiotika scheitern.<sup>[123,125]</sup>

Neben der antibakteriellen Wirkung zeigt es bei einigen Krebszelltypen wachstumshemmende und apoptotische Eigenschaften.<sup>[123,126,127]</sup> Quinolone wirken, indem sie das bakterielle Enzym Topoisomerase (DNA-Gyrase) hemmen. Bei der Replikation von DNA und der Transkription von mRNA ist eine Entwindung der doppelsträngigen DNA, ein Brechen in einzelne Fragmente und ein anschließendes Zusammenfügen erforderlich, was in Bakterien mittels DNA-Gyrase erfolgt.<sup>[123,124,126]</sup> Quinolone stören den DNA-Enzym-Komplex in der Form, dass der DNA-Strang nicht freigegeben und zum Doppelstrang zusammengefügt werden kann, was letztlich zur Inhibierung des Zellwachstums und zum Zelltod führt.<sup>[123,124]</sup> Zudem können Quinolone zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führen, welche ebenfalls den Zelltod induzieren können.<sup>[124]</sup> Bezüglich des Zelltods von Krebszellen wird angenommen, dass Fluoroquinolone einen Einfluss auf Mitochondrienmembranen haben und das an der Apoptose beteiligte Protein Bax hochregulieren.<sup>[127]</sup> Bekannte Nebenwirkungen von Ciprofloxacin sind hauptsächlich gastrointestinale Effekte (u.a. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), ebenso berichtet wird von Schwindel und Schlafstörungen.<sup>[123,125]</sup>

### **Dexamethasonphosphat**

Dexamethasonphosphat (DEX) ist ein wasserlöslicher, im Körper schnell absorbierter Arzneivorläufer<sup>[128-130]</sup> des lipophilen, entzündungshemmenden, synthetischen Wirkstoffes Dexamethason.<sup>[131-133]</sup> Dexamethason ist die biologisch aktive Spezies und wird im Körper rasch durch Hydrolyse aus dem Phosphat gebildet.<sup>[134,135]</sup> Dexamethason gehört zur Gruppe der Glukokortikoide und damit zur Klasse der Steroidhormone.<sup>[131]</sup> Glukokortikoide können Knochenwachstum fördern<sup>[136]</sup>, reduzieren Entzündungsreaktionen<sup>[113]</sup> und besitzen regulative

Eigenschaften im Fett- und Eiweißstoffwechsel.<sup>[137,138]</sup> Dexamethason ist etwa 30-mal effektiver als Cortisol<sup>[131,137]</sup> und kann Zellmembranen passieren.<sup>[131,133]</sup> Die Wirkung der Glukokortikoide beruht u.a. auf der Bindung an Glukokortikoidrezeptoren im Zytoplasma, was zu einer vermehrten Transkription von entzündungshemmenden Proteinen (u.a. Interleukine, Lipocortin-1) und einer Hemmung inflammatorischer Gene (u.a. Stickoxidsynthase) führt.<sup>[133,137,139]</sup>

Dexamethason wird zur Bekämpfung akuter und chronischer Entzündungen, bei Asthma und rheumatischer Gelenkentzündung sowie im Rahmen der Behandlung von Leukämie, Autoimmunkrankheiten und Transplantationen eingesetzt.<sup>[130,133,139]</sup>

Des Weiteren wird es bei Therapien des Innenohrs eingesetzt.<sup>[138]</sup> Hohe Konzentrationen von Dexamethason sind *in vitro* schädlich für humane Glioblastomzellen.<sup>[132]</sup> Bei äußerlicher Anwendung ist eine allergische Kontaktdermatitis möglich.<sup>[137]</sup> Das Absorptionsmaximum von Dexamethasonphosphat liegt bei 242 nm.<sup>[140]</sup>

### **Ibuprofen**

Ibuprofen (IBU) ist ein in den 1960er Jahren entwickelter, in geringen Mengen nicht verschreibungspflichtiger und insgesamt als sicher geltender nicht-steroidaler Wirkstoff gegen Schmerzen, Entzündungen und Fieber.<sup>[141,142]</sup> Er hat eine Eliminationshalbwertszeit von 1.8 - 2 h.<sup>[142,143]</sup> In höheren Dosen wird es auch gegen rheumatische Erkrankungen sowie bei Problemen des Muskel-Skelett-Systems eingesetzt.<sup>[141]</sup> Bei dem Medikament Ibuprofen handelt es sich um eine Mischung aus R(-)- und S(+)-Enantiomeren, wobei letzteres pharmakologisch etwa 160-mal aktiver ist und im Verdauungstrakt oder der Leber mittels Coenzym A aus dem R(-)-Enantiomer metabolisiert werden kann.<sup>[141,142]</sup> Die schmerzstillende, entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung beruht auf der Hemmung von Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2), welche für die Bildung von Prostaglandinen (Entzündungsmediatoren) aus Arachidonsäure verantwortlich sind.<sup>[141,144]</sup> Angewendet wird Ibuprofen u.a. bei Fieber, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, postoperativen Schmerzen, Gelenkentzündungen und Sportverletzungen.<sup>[141,143]</sup> Nebenwirkungen sind selten, zu ihnen zählen Hautreaktionen sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Ereignisse wie u.a. Übelkeit oder erhöhter Blutdruck.<sup>[141,142]</sup> Des Weiteren ist bekannt, dass Ibuprofen die Wirkung von Aspirin mindern kann.<sup>[141,142]</sup>

### **Procainhydrochlorid**

Procainhydrochlorid (PRO) ist ein synthetisches, injizierbares, lokales Anästhetikum, das 1905 von Alfred Einhorn synthetisiert wurde.<sup>[145–148]</sup> Es ist wasserlöslich, weniger toxisch als Cocain<sup>[145]</sup> und weist nur eine geringe Wirkdauer auf.<sup>[146]</sup> Letzteres beruht auf der geringen Eliminationshalbwertszeit von 15 - 20 Minuten wegen der schnellen Metabolisierung durch das Enzym Pseudocholinesterase in para-Aminobenzoensäure und Diethylaminoethanol, welche ebenfalls pharmakologisch wirksam sind.<sup>[148]</sup> Procainhydrochlorid weist neben dem reversiblen Verlust des Schmerzempfindens auch eine entzündungshemmende Wirkung auf und führt zur Erweiterung von Blutgefäßen.<sup>[148,149]</sup>

Die Wirkung beruht auf der Blockade von Natriumionenkanälen in Nervenzellmembranen, wodurch die Weiterleitung der Nervenimpulse behindert wird.<sup>[146,147]</sup> Angewendet wird es vorrangig bei kleineren chirurgischen Eingriffen<sup>[147]</sup>, bei rheumatischen Erkrankungen<sup>[148]</sup>, in der Neuraltherapie<sup>[148,150]</sup> sowie zur Verbesserung der Effekte von Chemotherapie.<sup>[148]</sup> Generell treten keine allergischen Reaktionen und nur wenige sonstige Nebenwirkungen auf.<sup>[148]</sup> Bekannte kurz andauernde Nebenwirkungen sind Herzklopfen, übermäßiges Schwitzen, reduzierter Blutdruck, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen.<sup>[148]</sup> Es weist Absorptionsmaxima bei 220 nm und 290 nm auf.<sup>[147]</sup>

### **2.4.2 Farbstoffe**

Zum Nachweis des Konzeptes eines sequentiellen Freisetzungssystem werden in dieser Arbeit ein hydrophober und ein hydrophiler Farbstoff eingesetzt, deren Strukturformeln in Abb. 11 aufgeführt sind.

#### **Fluorescein**

Fluorescein (FC) ist ein hydrophober Farbstoff aus der Gruppe der Xanthenfarbstoffe,<sup>[151]</sup> der erstmals 1871 hergestellt wurde.<sup>[152]</sup> Aufgrund der starken Fluoreszenz gibt es zahlreiche Anwendungen, u.a. in der Kapillarelektrophorese, Fluoreszenzmikroskopie, für Bioassays oder zur Distanzbestimmung fluoreszenzmarkierter Moleküle über einen Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (FRET) z.B. in Kombination mit Tetramethylrhodamin.<sup>[153–155]</sup> Für die Fluoreszenzmarkierung werden kovalente Bindungen zwischen dem Farbstoff und dem zu markierenden Molekül ausgebildet, wofür verschiedenste Derivate (z.B. Isothiocyanate) kommerziell erwerblich sind.<sup>[155]</sup> Ein Diaminofluoresceinderivat

wurde von KOJIMA et al.<sup>[156]</sup> als Indikator für Stickstoffmonoxid in glatten Muskelzellen von Ratten eingesetzt. Fluorescein zeichnet sich durch eine hohe Quantenausbeute (0.93)<sup>[157]</sup> und Photostabilität aus<sup>[155]</sup>, diese ist jedoch pH-abhängig und kann sich auch bei Anknüpfung an Biomoleküle verändern.<sup>[158]</sup> Am schwächsten ist die Fluoreszenz im sauren Bereich, bei pH < 3 ist sie quasi nicht vorhanden, steigt im Bereich von 4 - 5 langsam an und erreicht bei etwa pH 8 ihre maximale Stärke. Dann erfolgt nach Anregung bei 489 nm eine Emission bei 516 nm.<sup>[159]</sup> Je nach pH-Wert liegen verschiedene Formen des Fluoresceins vor, entweder eine kationische Form, eine monoanionische Form, ein neutrales Quinonoid (rot), ein Zwitterion (gelb) oder ein farbloses Lakton, welches jedoch nur in wasserfreien Lösungen vorliegt.<sup>[152,154,155]</sup>

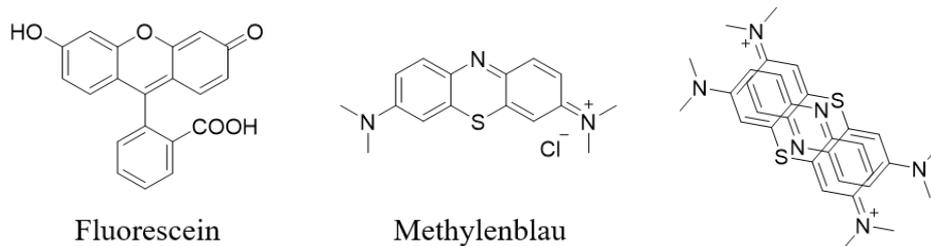


Abb. 11: Links: Strukturformeln der verwendeten Farbstoffe Fluorescein und Methylenblau; rechts: Methylenblau-Dimer<sup>[160]</sup>.

### Methylenblau

Methylenblau (MB) ist ein kationischer und damit hydrophiler Farbstoff aus der Gruppe der Thiazine.<sup>[160]</sup> Zunächst wurde er zum Färben von Stoffen, Plastik und Papier sowie zur Herstellung von Tinte verwendet.<sup>[160]</sup> Ebenso eingesetzt wird Methylenblau als Färbemittel in der Medizin, Biologie und Mikroskopie sowie als Redox-Indikator.<sup>[160]</sup> Es wird hinsichtlich einer Anwendung als Sensibilisator in der photodynamischen Therapie zur Krebsbekämpfung untersucht, was entweder mittels Oxidation von Membranen, Proteinen und DNA (Mechanismus Typ I) oder mithilfe von Oxidationen durch Singulett-Sauerstoff erfolgt, der vom Sensibilisator generiert wird (Mechanismus Typ II).<sup>[161–163]</sup> Welcher Mechanismus dominiert, ist abhängig von der Aggregation des Methylenblaus<sup>[161]</sup>, denn in wässriger Lösung neigen Methylenblau-Moleküle aufgrund von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen und VAN-DER-WAALS-Interaktionen zur Dimer-Bildung (siehe Abb. 11 rechts), wodurch zusätzlich zum Absorptionsmaximum von 662-664 nm eine Schulter bzw. ein zweites Maximum bei 610 nm auftritt.<sup>[160,163,164]</sup> Das Monomer-Dimer-Gleichgewicht ist dabei abhängig von der Temperatur, Ionenstärke, Konzentration und Additiven (z.B. Tenside). Eine Erhöhung der Temperatur und Ionenstärke hat eine Zunahme der

Monomerkonzentration zur Folge, eine Erhöhung der Konzentration zeigt den gegenteiligen Effekt.<sup>[160]</sup> pH-Wert-Änderungen scheinen hingegen keinen Einfluss auf die spektroskopischen Eigenschaften zu haben.<sup>[160]</sup>

## 2.5 Freisetzungssysteme

Bei der Entwicklung und Optimierung neuer Biomaterialien spielt oftmals die Einbringung von Wirkstoffen eine wichtige Rolle, um lokal am Wirkort und kontrolliert Medikamente freisetzen zu können.<sup>[4,9,165]</sup> Die Vorteile von Freisetzungssystemen bestehen in einer Verringerung der benötigten Dosis und damit der Reduktion möglicher toxischer Nebeneffekte, dem Aufrechterhalten einer Wirkstoffkonzentration innerhalb der therapeutischen Breite sowie einem gewissen Komfort für den Patienten, da es für diesen einfacher ist die geforderte Dosis einzuhalten.<sup>[9]</sup> Des Weiteren können Wirkstofffreisetzungssysteme genutzt werden, um schlecht wasserlösliche Wirkstoffe besser zu verabreichen.<sup>[19]</sup> Voraussetzung dafür ist neben einem biokompatiblen Trägermaterial eine hohe Porosität, um dem Wirkstoff viel Adsorptionsfläche und Raum innerhalb des Porensystems zu bieten, um die für die Anwendung benötigte Beladung zu erzielen.<sup>[165]</sup> Von Vorteil ist zusätzlich ein vielseitiges und an den Wirkstoff anpassbares Trägermaterial, um mittels Modifikationen die Freisetzungskinetik steuern zu können. Dies kann beispielsweise durch Amino- oder Carboxygruppen erfolgen, um die Trägermaterial-Gastsubstanz-Wechselwirkung zu steigern.<sup>[94]</sup> Je nach Aufbau und Material eines Freisetzungssystems und den resultierenden Interaktionen zwischen Trägermaterial und freigesetzter Substanz sind unterschiedliche Freisetzungskinetiken möglich. Dies wird von VALLET-REGÍ et al.<sup>[165]</sup> beschrieben und ist im Wesentlichen durch die in Abb. 12 dargestellten Kurven repräsentiert.

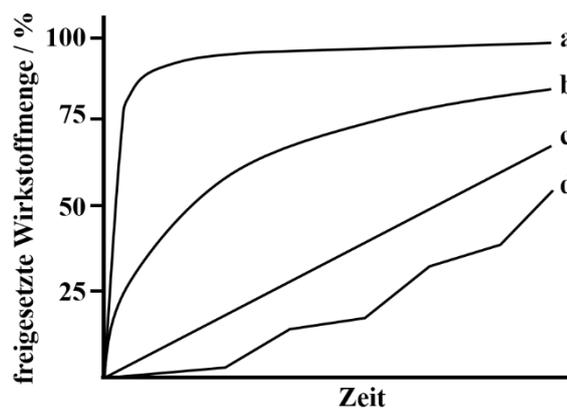


Abb. 12: Exemplarische kumulative Kurvenverläufe verschiedener Typen von Freisetzungen. Kurve a repräsentiert eine fast ausschließliche Freigabe zu Beginn, Kurve b zeigt eine diffusionsgesteuerte Freisetzung und Kurve c eine lineare Abgabe der eingelagerten Substanz. Zusätzlich ist eine durch äußere Einflüsse gesteuerte Freisetzung (Kurve d) möglich.<sup>[165]</sup>

Eine häufige Art der Freisetzung (siehe Kurve a) ist der sogenannte „burst release“, wobei es sich um eine fast vollständige Abgabe der Gastsubstanz innerhalb kürzester Zeit handelt. Diese Art der Freisetzung findet vor allem bei akuten Infektionen Anwendung, um rasch gegen eine entsprechende Erkrankung mit Antibiotika oder Entzündungshemmern vorzugehen. Eine weitere Freisetzungskinetik ist, die durch Kurve b dargestellte diffusionsgesteuerte Abgabe. Wenn eine kontrollierte Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum beabsichtigt wird, eignet sich eine lineare Freisetzung (siehe Kurve c). Einen Spezialfall stellen „Stimuli-Response-Systeme“ dar, die Wirksubstanzen erst aufgrund eines äußeren Reizes freigeben.<sup>[4,165]</sup> Ein Beispiel für ein auf diese Weise gesteuertes System sind beispielsweise Materialien wie von FULLRIEDE et al.<sup>[166]</sup> beschrieben, deren Porenausgänge von einem pH-responsivem Polymer bekleidet sind. Bei neutralem und basischem pH-Wert sind die Poren verschlossen, da die Polymere in verknäulter Konformation vorliegen; unter sauren Bedingungen (z.B. bei entzündetem Gewebe; pH 3 - 4)<sup>[6]</sup> wird eine Wirkstoffabgabe möglich, da sich die Konformation der Polymere aufgrund elektrostatischer Abstoßung positiver Ladungsträger (protonierte Gruppen im Polymer) streckt und die Porenausgänge freigegeben werden. Ein weiteres Beispiel ist ein an den Porenausgängen mit Coumarin modifiziertes System, dessen Poren bei Bestrahlung mit Licht (310 nm) durch Dimerbildung verschlossen bzw. bei Bestrahlung mit Licht einer anderen Wellenlänge (250 nm) durch photochemische Spaltung dieser Bindung wieder geöffnet werden können.<sup>[13,94]</sup> Freisetzungen können u.a. auch mittels Enzymen oder Hyperthermie über magnetische Kerne gesteuert werden.<sup>[4,12,58]</sup>

Die Wirkstoffbeladung erfolgt meist nicht-kovalent durch Adsorption, wodurch ein leichtes Entweichen nicht auszuschließen ist. Um die Freisetzung zu kontrollieren, kann das Trägersystem mit funktionellen Gruppen ausgestattet werden, die mit dem Wirkstoff interagieren und diesen dadurch länger im Material halten.<sup>[56]</sup> Dies kann beispielsweise für einen positiv geladenen Wirkstoff wie Ciprofloxacin in Form von negativ geladenen Sulfonsäuregruppen realisiert werden.<sup>[17,167]</sup> Ebenso kann ein „Capping“ der Porenausgänge mittels Polymer- oder Lipidhülle eine zu schnelle Wirkstoffabgabe behindern.<sup>[12,167]</sup>

Kommerzielle Wirkstofffreisetzungssysteme sind oftmals polymerbasiert<sup>[9,49]</sup>, jedoch rücken vermehrt nanoporöse Materialien wie Silica oder Metall-organische Gerüstverbindungen in den Fokus solcher Anwendungen.<sup>[165]</sup> Auch Liposome

werden für Wirkstofffreisetzungen genutzt, allerdings sind deren Lipid-Doppelschichten leicht verformbar und damit sehr anfällig. Liposomen neigen daher dazu, ihre Wirkstofffracht frühzeitig abzugeben.<sup>[49]</sup>

### 3 Analytische Methoden

Das folgende Kapitel behandelt die zur Charakterisierung der synthetisierten Proben verwendeten Methoden. Dabei beschränkt sich dies größtenteils auf die Probenpräparation und Messparameter. Bei den Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften und bei den Physisorptionsmessungen wird näher auf die jeweilige Methode eingegangen, da ein wesentlicher Anteil der im späteren Verlauf der Arbeit vorgestellten Ergebnisse darauf beruht und ein gutes Verständnis der methodischen Grundlagen essentiell für die Diskussion der Resultate ist.

#### 3.1 Physisorption

Physisorptionsmessungen ermöglichen die Charakterisierung des Porensystems fester Proben mithilfe von physikalisch adsorbierten Gasmolekülen, welche üblicherweise Stickstoff (bei 77 K) oder Argon (bei 87 K) sind.<sup>[168]</sup> Die Probenvorbereitung erfolgt durch Entgasen unter Vakuum, vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen, allerdings nur sofern das zu untersuchende Material dabei keinen Schaden nimmt. Dies dient der Entfernung flüchtiger Fremdmoleküle (z.B. Wasser) von der zu untersuchenden Oberfläche.<sup>[168,169]</sup> Anschließend wird die Probe bei konstanter Temperatur einem Messgas, dem Adsorptiv, ausgesetzt, welches sich mit zunehmendem Druck vermehrt an der Oberfläche des Feststoffes, dem Adsorbens, anlagert. Die adsorbierte Phase wird als Adsorbat bezeichnet.<sup>[169,170]</sup> Beginnend mit einer Monolagenadsorption erfolgt zunächst die Füllung der kleinsten Poren, mit zunehmender Gasmenge werden immer größere Porenräume vom Gas besetzt bis letztlich ein Sättigungspunkt erreicht ist,<sup>[169]</sup> in dessen Nähe (oft  $p/p_0 = 0.95$ ) das Porenvolumen bestimmt werden kann, sofern kein steiler Anstieg aufgrund interpartikulär adsorbiertem Gas vorliegt.<sup>[168]</sup> Der Vorgang, bei dem die adsorbierte Gasmenge schrittweise verringert wird, ist die Desorption. Eine exemplarische Isotherme inklusive Kennzeichnung der für die Charakterisierung wichtigen Bereiche ist in Abb. 13 aufgeführt. Die Messdaten im Relativdruckbereich von 0.05 - 0.3 können zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche nach einer Methode von BRUNAUER, EMMETT und TELLER (kurz: BET-Methode) verwendet werden.<sup>[169,170]</sup> Die Porenweiten lassen sich entweder mittels Dichtefunktionaltheorie (engl.: *density functional theory*; DFT) oder nach der Methode von BARRETT, JOYNER und HALENDA (BJH) ermitteln. Bei der DFT-Methode ist dabei zu beachten, dass die dabei angenommenen Wechselwirkungen an der Adsorbensoberfläche

abhängig vom Material und der Porengeometrie sind und Ergebnisse von Proben, für die kein geeignetes Modell vorliegt mit Vorsicht zu bewerten sind. Im Falle der BJH-Methode ist bekannt, dass es für kleine Mesoporen ( $< 10 \text{ nm}$ ) zu Abweichungen von 20 - 30 % kommen kann.<sup>[169]</sup>

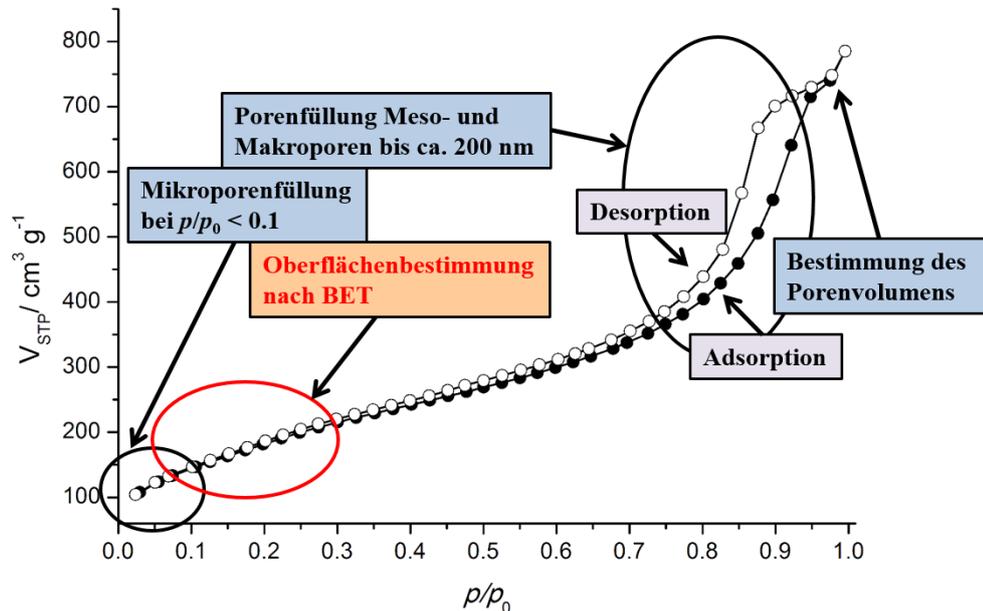


Abb. 13: Exemplarischer Verlauf von Adsorptions- und Desorptionskurve inklusive Kennzeichnung der für die Charakterisierung des Porensystems wesentlichen Bereiche der Isotherme; nach <sup>[170]</sup>.

Die Isothermen geben durch ihren Kurvenverlauf Hinweise auf die Art der vorliegenden Poren, nach IUPAC (engl.: *International Union of Pure and Applied Chemistry*) können sie in sechs Typen unterteilt werden. Die entsprechenden Klassen an Isothermen sind in Abb. 14 aufgeführt. Es wird zwischen Mikroporen ( $< 2 \text{ nm}$ ), Mesoporen (2 - 50 nm) und Makroporen ( $> 50 \text{ nm}$ ) unterschieden. Alle Poren mit Durchmessern unter 100 nm können zudem als Nanoporen bezeichnet werden.<sup>[169]</sup>

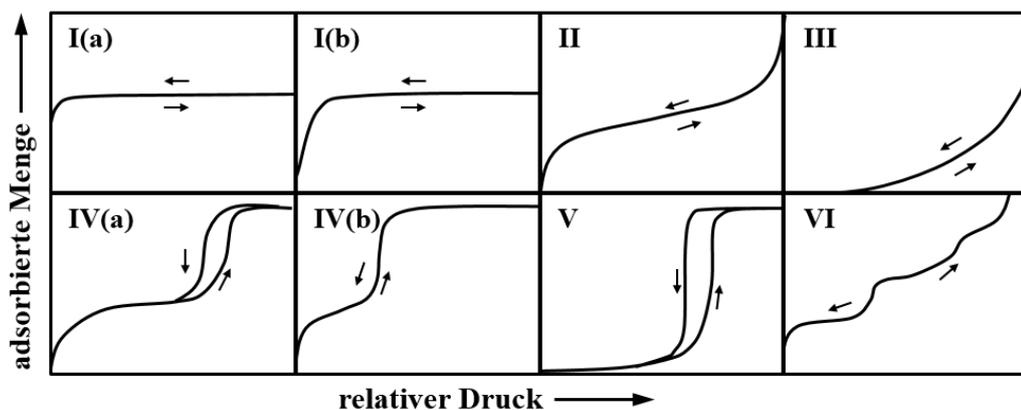


Abb. 14: Nach IUPAC klassifizierte Physisorptionsisothermen; nach <sup>[168,169]</sup>.

Typ I-Isothermen sind charakteristisch für mikroporöse Materialien, welche sich in ultramikroporöse (Porenweite  $< 0.7 \text{ nm}$ ; Typ 1(a)) und supermikroporöse

(0.7 - 2 nm; Typ 1(b)) unterteilen lassen.<sup>[168]</sup> Kurven des Typs II werden für nicht poröse oder makroporöse Materialien erhalten, Isothermen der Typen III und V im Fall von relativ schwachen Wechselwirkungen zwischen Adsorbens und Adsorbat.<sup>[168,169]</sup> Typ VI-Isothermen resultieren für nicht poröse Materialien, wenn eine Adsorption Schicht für Schicht erfolgt.<sup>[168]</sup> Wichtig für die vorliegende Arbeit sind die Typ IV-Isothermen, die charakteristisch für mesoporöse Materialien sind und häufig Hysteresen aufgrund von Kapillarkondensation (IV(a)) aufweisen. Dabei kondensiert das Messgas aufgrund der Interaktionen mit der Porenwand bei Drücken unterhalb des Sättigungsdampfdruckes zu einer metastabilen flüssigkeitsähnlichen Phase.<sup>[169]</sup> Für kleine Mesoporen (für N<sub>2</sub> als Adsorptiv etwa < 4 nm) sind aber auch Kurvenverläufe des Typs IV(b) möglich.<sup>[168]</sup> Die Hysteresentypen sind ebenfalls von der IUPAC entsprechend der Abb. 15 klassifiziert worden und geben Hinweise auf die Porengeometrie.<sup>[169]</sup>

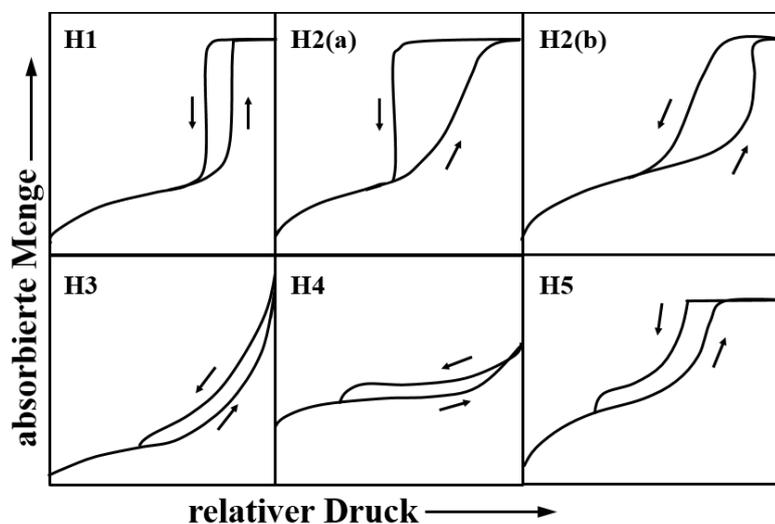


Abb. 15: Nach IUPAC klassifizierte Hystereseschleifen; nach <sup>[168,169]</sup>.

H1-Hysteresen sind typisch für geordnete Silica-Materialien (z.B. MCM-41, SBA-15) mit einheitlichen zylindrischen Poren. Ebenso sind sie bei Materialien mit tintenfassförmigen Poren oder mit dreidimensionalen Porensystemen zu finden.<sup>[168,169]</sup>

Hysteresen des Typs H3 sind typisch für plättchenförmige Partikel, Typ H4 findet sich häufig für hierarchische Kohlenstoffe oder mesoporöse Zeolithe mit Mikro-, Meso- und Makroporosität. Typ H5 ist charakteristisch für Materialien mit offenen und teilweise blockierten Mesoporen, wodurch sich zwei Desorptionsstufen ergeben.<sup>[168,169]</sup> H2-Hysteresen treten bei komplexeren Porensystemen mit tintenfassförmigen Poren auf. Der charakteristische steile Abfall des

Desorptionszweiges in einem Relativdruckbereich von 0.4 - 0.5<sup>[171]</sup> bei Typ 2(a) kann zum einen auf einer kavitätsinduzierten Verdampfung beruhen, wobei es bei einem kritischen Druck zur spontanen Ausbildung von Gasblasen innerhalb der Poren kommt, welche diese verlassen obwohl der Porenhals noch gefüllt ist.<sup>[168,172,173]</sup> Zum anderen kann ein sogenanntes „*pore blocking*“ vorliegen, bei dem die adsorbierte Flüssigkeit erst aus dem Poreninneren verdampfen kann, wenn der größte Porenhals frei ist.<sup>[168,174]</sup> Entscheidend für den zutreffenden Desorptionsmechanismus ist dabei die Größe des Porenhalses, welcher bei Typ 2(b) bei größeren Werten als 4 nm (für N<sub>2</sub>)<sup>[172,175]</sup> liegt und im Gegensatz zu Typ 2(a) unabhängig von Perkolations-effekten ist und daher dann ein „*pore blocking*“ vorliegt.<sup>[168,169]</sup> Um zu ergründen, ob Kavitäten oder „*pore blocking*“ ursächlich für einen rasanten Abfall im Desorptionszweig sind, können u.a. Hysteresenscans durchgeführt werden (siehe Abb. 16). Voraussetzung dafür ist, dass der obere und untere Abschlusspunkt (siehe Abb. 16 links; rot umrandet) bekannt sind.

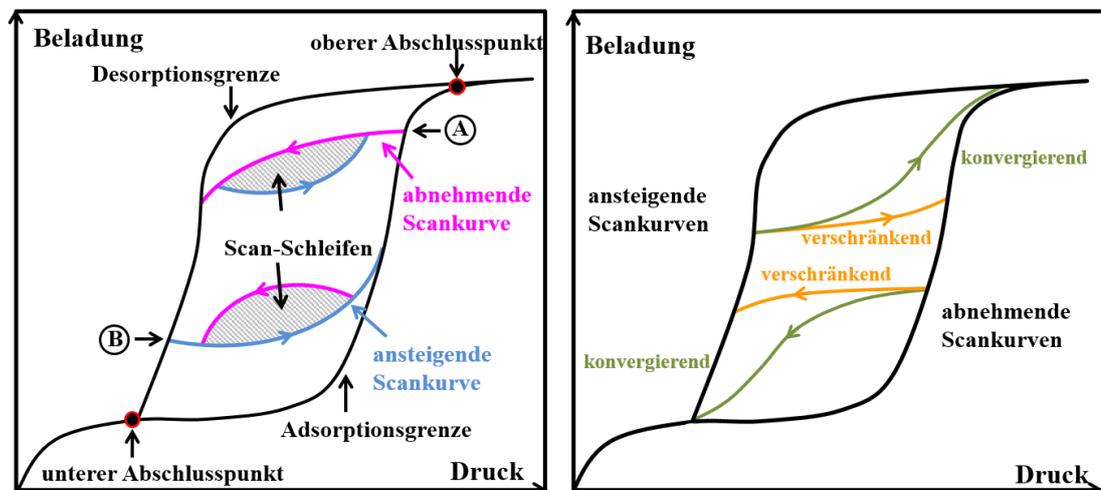


Abb. 16: Links: Schema von Adsorptions- und Desorptionsisothermen mit Scanschleifen von Hysteresenscans (Desorptionsscan in pink; Adsorptionsscan in blau); rechts: verschiedene Typen resultierender Hysteresenschleifen; nach<sup>[176]</sup>.

Wird ein Porensystem nur partiell und nicht bis zum Abschlusspunkt bei verschiedenen Relativdrücken gefüllt (siehe Punkt A in Abb. 16 links) und dann desorbiert, handelt es sich um Desorptionsscans, es werden abnehmende Scankurven (pink) erhalten. Wird hingegen die Probe zunächst komplett gefüllt, bis zu einem bestimmten Relativdruck desorbiert (siehe Punkt B in Abb. 16 links) und dann erneut bis zum Sättigungspunkt mit Messgas beladen, so liegt ein Adsorptionsscan mit ansteigenden Scankurven (blau) vor.<sup>[176]</sup> Aus der Form der Scankurven lässt sich der Desorptionsmechanismus ableiten. Verschränkende Scankurven (orange in Abb. 16 rechts) sind charakteristisch für voneinander unabhängige Poren oder eine

kavitätsinduzierte Porenentleerung, die partielle Porenfüllung beeinflusst nicht die Form des Desorptionszweiges.<sup>[168,175]</sup> Im Gegensatz dazu spielen bei konvergierenden Scankurven (grün in Abb. 16 rechts) Perkolationseffekte eine Rolle, der Desorptionsmechanismus beruht auf „*pore blocking*“, die Poren werden nicht spontan, sondern nach und nach entleert.<sup>[168]</sup>

Während für die zuvor beschriebenen Charakterisierungen häufig Stickstoff oder Argon als Adsorptiv verwendet werden, können für spezielle Fragestellungen auch andere Adsorptive von Interesse sein. So liefern beispielsweise Wasserdampfsorptionsuntersuchungen Erkenntnisse über die Polarität des Adsorbens.<sup>[168]</sup> Aufgrund der starken Polarität des Wassers eignet es sich hervorragend zur Untersuchung von Silica-Materialien. In unfunktionalisierter Form ist mit einer hohen Affinität des hydrophilen Silicas zu Wasser zu rechnen und es sind Zusammenhänge mit der Konzentration der Oberflächensilanolgruppen zu erwarten.<sup>[177]</sup> Infolge von Funktionalisierungen sollte sich die Interaktion von Wasser und Adsorbensoberfläche in Abhängigkeit des hydrophoben oder hydrophilen Charakters der Modifikation wandeln. WAN et al.<sup>[178]</sup> konnten sogar Polaritätsunterschiede zwischen Phenyl-modifiziertem Silica und Phenylen-PMO aufzeigen. Typischerweise werden für Wasser Typ V-Isothermen erhalten<sup>[169,177]</sup>

Die Messungen wurden unterstützt durch ALEXANDER MOHMEYER, SONGÜL NOYUN und MALTE SCHÄFER durchgeführt. Für Messungen pulverförmiger Proben mit Stickstoff als Adsorptiv bei 77 K wurde eine Autosorb-3 der Firma QUANTACHROME verwendet. Zuvor wurden die Proben für 24 h im Vakuum ausgeheizt, für beladene Proben und die entsprechenden Referenzproben wurde dabei eine Temperatur von 60 °C verwendet. Alle anderen Proben wurden bei 100 °C ausgeheizt. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software ASiQwin der Firma QUANTACHROME. Zur Ermittlung der spezifischen Oberfläche wurde dabei die BET-Methode angewendet, das Porenvolumen wurde mittels Einpunktmethode bei  $p/p_0 = 0.92$  (Silica) bzw. 0.97 (CSNP, NPOSNP) bestimmt. Die Porenweitenverteilungen ergaben sich aus DFT-Auswertungen, wobei für Kern-Schale-Nanopartikel das Kernel „N<sub>2</sub> at 77 K on silica (cylindr./ sphere pore, NLDFT ads. Mode)“ für Silica das Kernel „N<sub>2</sub> at 77 K on silica (cylindr./ sphere pore, NLDFT equilibrium model)“ und für Organosilica-Nanopartikel das Kernel „N<sub>2</sub> at 77 K on carbon (slit/ cylindr./ sphere pores, QSDFT adsorption branch)“ verwendet wurde. Die Auswahl der Kernels wird im Anhang unter Abschnitt A1.3 näher erläutert.

Die Wasserdampfsorptionsmessung wurde von SANDRA KÖNIG von der Arbeitsgruppe FRÖBA der Universität Hamburg mittels Aquadyne DVS-2 der Firma QUANTACHROME bei 25 °C durchgeführt. Dabei wurde in einem Bereich relativer Luftfeuchtigkeit von 5 - 95 % in 2 %-Schritten gemessen. Ein Hysteresenscan in Form eines Desorptionsscans mit Stickstoff bei 77 K wurde ebenfalls von SANDRA KÖNIG an einem Gerät des Typs 3 Flex der Firma MICROMERITICS INSTRUMENT CORP. gemessen.

## **3.2 Elektronenmikroskopie**

### **3.2.1 Transmissionselektronenmikroskopie**

Mithilfe eines Transmissionselektronenmikroskops (TEM) des Typs Tecnai G2 F20 TMP der Firma FEI wurden von DR. ALEXANDRA SATALOV und DAWID P. WARWAS Aufnahmen von Nanopartikeln angefertigt, um Aussagen über Größe und Morphologie treffen zu können. Dabei wurde im Hellfeldmodus eine Feldeffektkathode mit einer Beschleunigungsspannung von 200 kV verwendet. Die Proben wurden nach dem Dispergieren in Ethanol auf einen Probenträger bestehend aus einem Kupfernetz und einem Kohlenstofffilm der Firma QUANTIFOIL getropft und über Nacht getrocknet. Für die graphische Auswertung der Aufnahmen wurde die Software ImageJ 1.49v des NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, USA verwendet.

### **3.2.2 Rasterelektronenmikroskopie**

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM-Aufnahmen) wurden zum einen mittels eines Feldemissions-Rasterelektronenmikroskops des Typs JSM-6700F der Firma JEOL von HENDRIK A. SCHULZE und DENNES NETTELROTH bei einer Beschleunigungsspannung von 2 kV angefertigt. Zum anderen wurden Aufnahmen an einem Gerät des Typs JSM-6610LV derselben Firma von DR. NINA EHLERT, DR. BASTIAN HOPPE, THEA HEINEMEYER, und INGA WILLE bei Beschleunigungsspannungen von 5 - 10 kV angefertigt. Die pulverförmigen Proben wurden in Ethanol dispergiert, auf polierte Graphitträger getropft und im Vakuumschrank getrocknet. Siliconkomposite wurden mittels Kohlenstoffklebefilmen auf den Probenträgern fixiert. Anschließend erfolgte ein Besputtern mit Gold, um Aufladungseffekten schlecht leitender Proben entgegenzuwirken. Für die graphische Auswertung der Aufnahmen wurde ebenfalls die Software ImageJ 1.49v des NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, USA verwendet.

### 3.3 Spektroskopie

#### 3.3.1 IR-Spektroskopie

Um den Erfolg von Synthesen und Modifizierungen zu ermitteln, wurden IR-spektroskopische Messungen an einem Gerät des Typs Tensor 27 der Firma BRUKER in Transmission an KBr-Presslingen mit purem KBr als Referenz durchgeführt. Die Spektren wurden dabei von  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  mit einer Auflösung von  $2 \text{ cm}^{-1}$  aufgenommen. Mithilfe der Software OPUS 5.0 der Firma BRUKER erfolgte die Auswertung.

#### 3.3.2 UV/Vis-Spektroskopie

Zur Charakterisierung der Überstandslösungen von Freisetzungsexperimenten wurden Messungen mittels UV/Vis-Spektroskopie an einem Plattenreader des Typs Spark 10 der Firma TECAN in 96er-Well-Platten bei  $37 \text{ °C}$  durchgeführt. Vor der Messung wurde die Platte 10 s geschüttelt und während der Messung sowohl punktuell die Extinktion beim jeweiligen Absorptionsmaximum als auch jeweils ein Spektrum im Bereich von 200 - 800 nm mit einer Schrittweite von 1 nm vermessen.

### 3.4 Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

Mittels Optischer Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) wurden am Institut für Werkstoffkunde der Universität Hannover Siliciumgehalte in Überstandslösungen von Freisetzungen von DR. SABINE BEHRENS und TRISTAN JONES bestimmt. Die Messungen erfolgten an einem Gerät des Typs Spektroflame Ciros Vision CCD der Firma SPEKTRO ANALYTICAL INSTRUMENTS GMBH & CO. KG. Die Proben wurden in Kunststoffgefäßen verdünnt, indem zu 1 mL Probe 8.6 mL Wasser und 400  $\mu\text{L}$  Salpetersäure (2 M) gegeben wurden. Als Trägergas diente Argon und als Standard wurde die Verbindung  $\text{Li}(\text{NH}_4)\text{SiF}_6$  verwendet. Es erfolgte eine Neunfachmessung und für die Auswertung wurde das Signal bei 251.612 nm verwendet.

### 3.5 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde teilweise zur Vermessung von Freisetzungslösungen verwendet. Die von KATHARINA NOLTE durchgeführten Messungen erfolgten bei  $35 \text{ °C}$  an einem Gerät der 1100 HPLC Series der Firma AGILENT mit Sciencix DAD-Detektor mit Deuteriumlampe über

eine Raptor™ C18 5 µm Säule (150x4.6 mm; Porenweite 90 Å). Als Laufmittel dienten Wasser und Acetonitril (Verhältnis<sub>Beginn</sub> = 95:5; Verhältnis<sub>Ende</sub> = 5:95). Die Auswertung erfolgte mit der Software ChemStation for LC 3Dsystems Version Rev. B.04.03[16] von AGILENT TECHNOLOGIES.

### 3.6 Untersuchung mechanischer Eigenschaften

#### 3.6.1 Rheologie

Rheologische Messungen dienen zur Charakterisierung des Deformations- und Fließverhaltens von Materialien, um deren viskoelastische Eigenschaften beschreiben zu können. Sie sind empfindlich bezüglich der Partikelgröße, Partikelform und Oberflächenbeschaffenheit von Füllstoffen in Kompositen.<sup>[179]</sup> Die Messungen liefern verschiedene charakteristische Größen, welche es erlauben, die mechanische Stabilität in Bezug auf Deformationen zu beurteilen. Dies soll anhand von Abb. 17 exemplarisch erläutert werden.

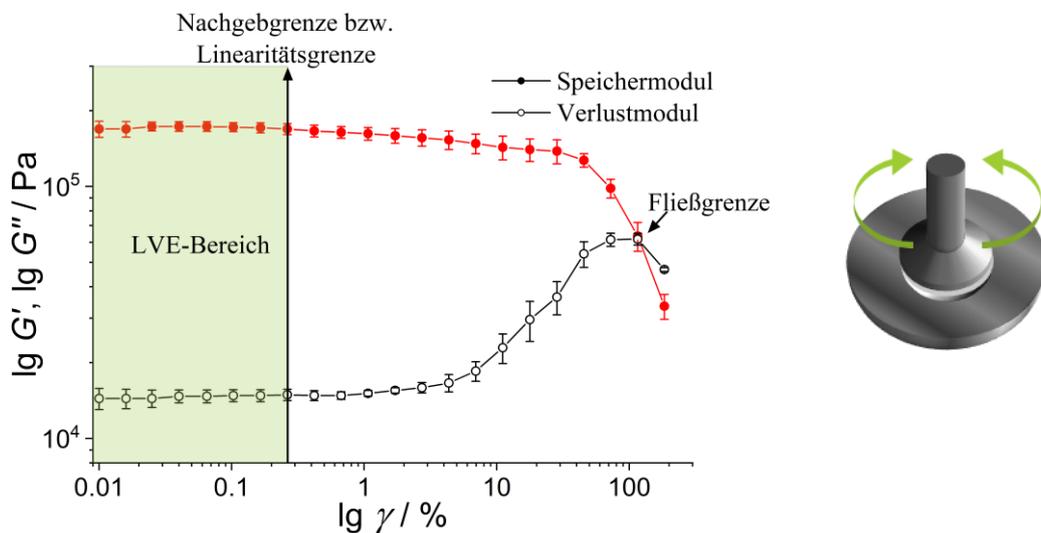


Abb. 17: Links: Exemplarische Darstellung von Speichermodul und Verlustmodul, welche aus rheologischen Untersuchungen von Siliconkompositen resultieren inklusive charakteristischer Größen zur Beschreibung der Materialeigenschaften; rechts: schematischer Messaufbau in Platte-Platte-Geometrie.

In rot ist der Speichermodul  $G'$  und in schwarz ist der Verlustmodul  $G''$  für ein Siliconkomposit dargestellt. Der Speichermodul repräsentiert den elastischen, der Verlustmodul den viskosen Anteil am viskoelastischen Verhalten der Probe.<sup>[180,181]</sup> Sofern  $G' > G''$  ist, dominieren die Festkörpereigenschaften gegenüber denen einer Flüssigkeit, dies ändert sich erst, wenn die Fließgrenze überschritten ist.<sup>[181]</sup> Die Fließgrenze kennzeichnet den Schnittpunkt von Speicher- und Verlustmodul. Eine weitere charakteristische Größe ist die Nachgebegrenze bzw. das Linearitätslimit, sie

kennzeichnet das Ende des linear-viskoelastischen Bereiches (LVE-Bereich). Solange die Probe innerhalb des LVE-Bereiches deformiert wird, treten lediglich reversible Strukturänderungen sowie Bindungsdehnungen auf, bei Deformationen außerhalb des LVE-Bereiches wird die Probe irreversibel verändert bzw. zerstört.<sup>[180,181]</sup> Dies betrifft häufig nur die innere Struktur und ist makroskopisch nicht ersichtlich.

Die Komposite in dieser Arbeit wurden mittels Amplitudentest im Oszillationsmodus in Platte-Platte-Geometrie an einem Rheometer des Typs MCR302 der Firma ANTON PAAR im Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover vermessen. Die Messung wurde mit einer Kreisfrequenz von  $10 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1}$  bei  $37 \text{ °C}$  in einem Dehnungsbereich von 0.01 - 100 % mit 5.9 Punkten pro Dekade durchgeführt, wobei eine konstante Kraft von 15 N auf die Probe wirkte. Es erfolgte jeweils eine Dreifachbestimmung. Die verwendete Probengeometrie ist unter Abschnitt 4.2 zu finden. Für die Auswertung wurde die Software RheoPlus/32 V3.62 der Firma ANTON PAAR verwendet.

### 3.6.2 Zugtest

Zugtests werden an Flachproben definierter Geometrie (Beispiel siehe Abschnitt 4.2; Abb. 25) durchgeführt, indem eine definierte uniaxiale Dehnung erfolgt, wobei die auf die Probe wirkende Kraft gemessen wird. Dies kann entweder bis zu einem bestimmten Dehnungsgrad oder bis zum Bruch erfolgen. Aus solchen Tests erhaltene Spannungs-Dehnungs-Kurven erlauben anhand verschiedener charakteristischer Größen eine Beurteilung der mechanischen Eigenschaften des untersuchten Materials, wobei vor allem der E-Modul für Vergleiche genutzt wird. Dieser entspricht der Steigung im linearen Bereich zu Beginn der Messung<sup>[182]</sup>, somit ist der E-Modul definiert als der Quotient aus der Spannung  $\sigma$  und der Dehnung  $\varepsilon$ .<sup>[106,181]</sup> Die Spannung entspricht dabei der wirkenden Kraft  $F$  bezogen auf die belastete Querschnittsfläche der Probe  $S_0$  zu Beginn der Messung und die Dehnung bzw. die Längenänderung  $\Delta L$  wird relativ zur Anfangslänge  $L_0$  angegeben.<sup>[182]</sup> Eine schematische Darstellung typischer Spannungs-Dehnungs-Kurven für die Materialklassen Polymer, Keramik und Metall ist in Abb. 18 zu finden.

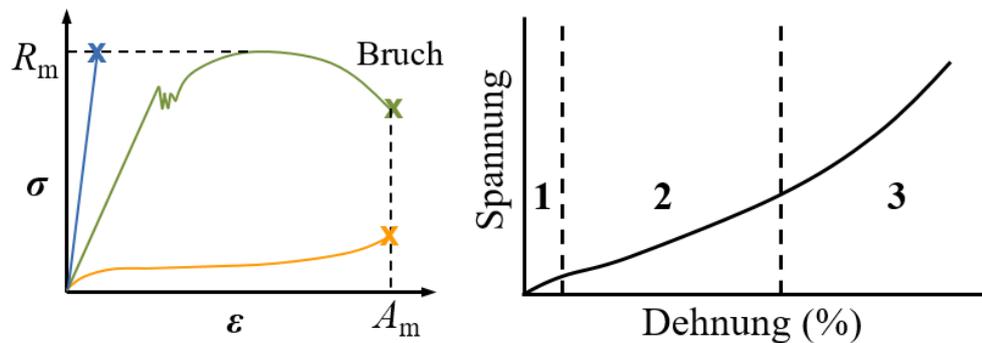


Abb. 18: Links: Schematische Darstellung typischer Spannungs-Dehnungs-Kurven für Keramiken (blau), Metalle (grün) und Polymere (orange); nach <sup>[180,182]</sup>. Rechts: Der typische Verlauf von Elastomeren mit Füllstoff lässt sich in drei Phasen unterteilen. Nach dem anfänglichen Anstieg erfolgt zunächst ein Abflachen der Kurve (1), gefolgt von einem nahezu linearen Bereich (2) bis letztendlich ein rascher Anstieg zu verzeichnen ist (3); nach <sup>[23,111]</sup>.

Diese zeigt die maximale Zugfestigkeit  $R_m$ , welche die maximal erreichbare Spannung kennzeichnet, sowie die Bruchdehnung  $A_m$ , welche die Dehnung beim Bruch darstellt.<sup>[182]</sup> Eine weitere charakteristische Größe ist die Bruchzähigkeit  $K_{Ic}$ , die Fläche unter der Kurve, welche die Belastbarkeit der Probe angibt.<sup>[183]</sup> Elastomere mit Füllstoffen weisen meist einen Verlauf auf, der sich in drei Phasen unterteilen lässt. Zunächst erfolgt nach dem anfänglichen Anstieg der Kurve ein Abflachen, der sogenannte PAYNE-Effekt. Dabei wird angenommen, dass innerhalb eines Komposits gewisse Polymeranteile von Füllstoffaggregaten eingeschlossen werden und dadurch scheinbar zunächst ein höherer Füllstoffanteil vorliegt, was den stärkeren Anstieg zu Beginn zur Folge hat. Sobald diese Aggregate durch die mechanische Belastung aufgebrochen werden und das eingeschlossene Polymer freigegeben wird, sodass die tatsächlich vorhandene Polymermenge interagieren kann, erfolgt ein Abflachen der Kurve.<sup>[23]</sup> Im zweiten Part wird ein nahezu linearer Anstieg festgestellt und in der dritten Phase ist eine rasch zunehmende Steigung festzustellen, der sogenannte „*stress upturn*“.<sup>[111]</sup> Im Verlauf der Probendehnung kommt es zunächst zu Bindungsdehnungen und dem Strecken von anfangs nicht gespannten Polymerketten, danach erfolgen teilweise ein Abgleiten der Polymerketten von den Füllstoffen sowie ein Aufbrechen von Füllstoffaggregaten, der rasante Anstieg am Ende beruht auf der begrenzten Dehnbarkeit der Polymerketten zwischen den Vernetzungspunkten.<sup>[11,111]</sup> Erweiterte Kenntnisse (z.B. Auftreten von Hysteresen) können aus zyklischen Zugtests gewonnen werden. Die Probe wird dabei wiederholt be- und entlastet, was entweder spannungsgeregelt oder dehnungsgeregelt durchgeführt werden kann (siehe Abb. 19). Bei letzterem wird die Probe mehrfach bis zu einem bestimmten Dehnungswert gedehnt und entlastet und anschließend wird die Dehnungsamplitude schrittweise erhöht.<sup>[182]</sup>

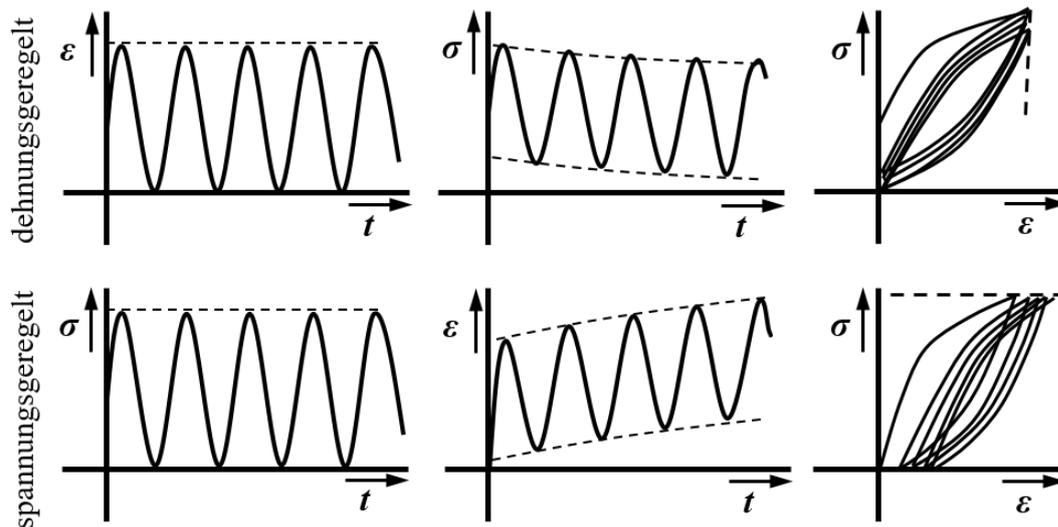


Abb. 19: Zyklisches Spannungs-Dehnungs-Verhalten für dehnungs- (oben) und spannungsgeregelte Versuche (unten). Links aufgeführt ist die Regelgröße, in der Mitte die Materialantwort und rechts die im Spannungs-Dehnungs-Diagramm resultierenden Hysteresen; nach <sup>[182]</sup>.

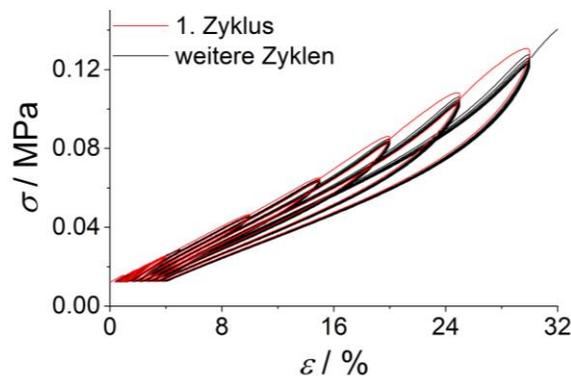


Abb. 20: Exemplarische Darstellung von zyklischen Spannungs-Dehnungs-Kurven eines Siliconkomposits mit Kennzeichnung des ersten Zyklus (rot), welcher sich aufgrund der Entfestigung in den folgenden Zyklen (schwarz) deutlich abzeichnet.

Die bei zyklischen Untersuchungen auftretende Erweichung von Polymeren mit und ohne Füllstoff nach mechanischer Beanspruchung im ersten Zyklus (siehe Abb. 20 rot) wird als „*stress softening*“ bzw. als MULLINS-Effekt bezeichnet.<sup>[184,185]</sup> Dies äußert sich durch einen geringeren Kraftaufwand im zweiten und ebenso in darauffolgenden Zyklen, um dieselbe Dehnung zu erzielen (siehe Abb. 20 schwarz). Die Ursache dieses Effektes ist nicht eindeutig geklärt, es existieren jedoch verschiedenste Annahmen. Das „*stress softening*“ wird in der Literatur u.a. auf den Bruch schwacher Bindungen, den Bruch innerhalb von Füllstoffaggregaten, auf das Abgleiten der Polymerketten vom Füllstoff oder aber auf eine Entwirrung der verknäulten Polymerketten zurückgeführt.<sup>[184–187]</sup> MACHADO et al.<sup>[188]</sup> belegen, dass es sich beim MULLINS-Effekt um ein anisotropes Phänomen handelt. Die belastungsinduzierte Erweichung tritt nicht auf, wenn die Richtung der Dehnung im zweiten Zyklus orthogonal zur Dehnungsachse des ersten Zyklus ist. Aus dem

Auftretens des MULLINS-Effektes bei Polymeren mit und ohne Füllstoff und dessen Anisotropie, schließen HANSON et al.<sup>[186]</sup>, dass hauptsächlich die Entwirrung der Polymerverknäulung bzw. deren Umstrukturierung in Form der Reduzierung von Kettenüberkreuzungen als Ursache anzunehmen ist. Dies ist irreversibel bei der Relaxation des Materials, allerdings können u.a. erhöhte Temperaturen neue Verstrickungen der Polymerketten hervorrufen.<sup>[186]</sup> Der MULLINS-Effekt ist abhängig von der Art des Elastomers sowie den Eigenschaften und dem Anteil der Füllstoffe.<sup>[188]</sup> Mit steigendem Füllstoffanteil werden die Hysteresen breiter und stärker ausgeprägt.<sup>[189]</sup> Ebenso wie eine Erweichung infolge einer Dehnung ist eine permanente Dehnung, also eine unvollständige Rückkehr zur Ursprungsform in einer Größenordnung von 3 - 6 % der Ursprungslänge nicht unüblich.<sup>[185-187]</sup>

Die Zugtests wurden von TANJA KÖRBER am Institut für Kontinuumsmechanik der Leibniz Universität Hannover durchgeführt. Dies geschah an einer 10 kN AllroundLine Test Maschine der Firma ZWICK/ROELL mit Proben, welche in S 3A-Geometrie nach DIN 53504 aus Siliconstreifen ausgestanzt worden sind, wobei eine Probenbreite von 4 mm und eine Dicke von 2 mm vorlag. Die Länge  $L_0$  war 10 mm und die Proben wurden mit Schleifpapier in den Probenfassungen fixiert. In zyklischen Untersuchungen wurden die Proben jeweils sieben Mal bis 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % und 30 % Dehnung be- und entlastet, bevor sie letztendlich bis maximal 600 % gedehnt wurden, was häufig zum Bruch führte. Die Dehnung erfolgte mit einer Geschwindigkeit von  $20 \text{ mm} \cdot \text{Min}^{-1}$ . Zwischen den Zyklen betrug die Vorspannkraft 0.1 N, es wurde eine 100 N Kraftmessdose verwendet. Es erfolgte eine Dreifachbestimmung. Der E-Modul wurde im linearen Bereich der ersten Zyklenserie jedoch ohne den ersten Zyklus (Entfestigung) ermittelt. Des Weiteren wurden Zugtests durchgeführt, bei denen Proben gleicher Geometrie am selben Gerät einmal bis zum Bruch mit einer Geschwindigkeit von  $20 \text{ mm} \cdot \text{Min}^{-1}$  gedehnt wurden. Mittels der Software testXpert II der Firma ZWICK/ROELL erfolgte die Auswertung.

### 3.6.3 Druckprüfung

Analog zu Spannungs-Dehnungs-Kurven können auch mittels Druckprüfung der E-Modul und andere charakteristische Größen zur Klassifizierung von Materialien in Bezug auf ihre mechanischen Eigenschaften erhalten werden. Im Gegensatz zu Dehnungstests erfolgt in diesem Fall jedoch eine Krafteinwirkung in die

entgegengesetzte Richtung, folglich findet eine Stauchung statt. Der E-Modul ergibt sich auch hier aus der Steigung im linearen Anfangsbereich der Kurve.

Die Messungen erfolgten an einer Druckprüfmaschine des Typs 5565A der Firma INSTRON im Institut für Technische Chemie mit zylindrischen Proben, die genaue Geometrie ist unter Abschnitt 4.2 zu finden. Die Probe wurde mittig auf dem Messstempel platziert und mit einer konstanten Geschwindigkeit von  $2 \text{ mm} \cdot \text{Min}^{-1}$  gestaucht bis zu einer Maximallast von 500 N. Die Auswertung erfolgte mit der Gerätesoftware Bluehill.

### 3.7 Dynamische Lichtstreuung und Zeta-Potential-Messung

Untersuchungen zur Partikelgröße anhand des hydrodynamischen Radius mittels Dynamischer Lichtstreuung (DLS) und Messungen des Zeta-Potentials  $\zeta$  wurden mit einem Zetasizer Nano ZS mit Autotitrator der Firma MALVERN INSTRUMENTS durchgeführt. Dabei wurden die Proben zuvor in Ethanol bzw. Wasser im Ultraschallbad dispergiert. Für die Einstellung des pH-Wertes wurden Salzsäure und Natronlauge verwendet. Als Brechungsindizes wurde für Silica ein Wert von 1.544 angenommen, für Organosilica ein Wert von 1.295 (BTEBp-basiert) bzw. 1.510 (BTEB-basiert). Bei Kern-Schale-Systemen wurde der Brechungsindex des Schalenmaterials verwendet. Die Brechungsindices des Organosilicas wurden aus ellipsometrischen Messungen nanoporöser Beschichtungen des entsprechenden Materials erhalten. Für die Auswertung wurde die Software Zetasizer 7.02 der Firma MALVERN INSTRUMENTS genutzt.

### 3.8 Thermogravimetrie

Thermogravimetrische Untersuchungen (TG) wurden zum einen von MARC R. KREY an einem STA 409 PC/PG Gerät der Firma NETZSCH in einer Argon-Sauerstoff-Atmosphäre (80:20) in einem Bereich von 40 - 1000 °C mit einer Heizrate von  $5 \text{ °C} \cdot \text{Min}^{-1}$  durchgeführt. Zum anderen wurden Proben mittels eines STA Thermoanalysers der Firma NETZSCH von KATHARINA NOLTE vermessen. Dabei wurde bis 1000 °C mit einer Heizrate von ebenfalls  $5 \text{ °C} \cdot \text{Min}^{-1}$  in Luftatmosphäre gemessen. Die Auswertung erfolgte mit der Software Proteus Thermal Analysis 4.3.1 der Firma NETZSCH.

### 3.9 *In Vitro*-Untersuchungen

Um die Zytokompatibilität der Siliconkomposite zu testen, wurden CellTiter-Blue®-Tests zur Charakterisierung der Zellviabilität durchgeführt. Der dabei verwendete Farbstoff Resazurin wird von lebenden Zellen in den Fluoreszenzfarbstoff Resofurin umgesetzt, dessen Emission nach Anregung anschließend bei 590 nm gemessen wird ( $\lambda_{\text{Anregung}} = 544 \text{ nm}$ ).<sup>[190]</sup> Es wurden Siliconkomposite mit 10.0 wt% NPOSNPs jeweils mit und ohne Rolipram-Beladung (1 mM in Wasser; 2 d) sowie eine Referenz (Silpuran® 2430) ohne Füllstoffe in 24er Wellplatten (etwa 0.6 g pro Well) ausgehärtet und anschließend umgedreht, um für die Aussaat der Zellen glatte Oberflächen zur Verfügung zu haben. Es wurden murine Fibroblasten (L-929), humane Lungenkarzinomzellen (A549) sowie humane mesenchymale Stammzellen (AD47N) verwendet. Für die Fibroblasten und Lungenkarzinomzellen wurde DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) mit Zusätzen (10 % FCS; 1 % Penicillin/Streptomycin), für die Stammzellen  $\alpha$ -MEM (engl.: *minimal essential medium*) mit humanem Serum und 0.5 % Gentamicin für die Kultivierung verwendet. Zum Waschen der Zellen wurde phosphatgepufferte Salzlösung verwendet, zum Ablösen der Zellen Accutase-Lösung. Ein Trypanblau-Ausschlusstest diente nach der Zentrifugation zur Bestimmung der Anzahl lebender Zellen. 18000 Zellen pro Well wurden auf den UV-sterilisierten Proben für 24 h bzw. 72 h bei 37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> kultiviert und anschließend ein CellTiter-Blue® Assay durchgeführt, indem 450  $\mu\text{L}$  Basalmedium und 50  $\mu\text{L}$  CellTiter-Blue-Stammlösung in jedes Well gegeben wurde, gefolgt von einer Inkubation für 1.5 h bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub>. Die Emission des verwendeten Farbstoffes wurde mittels eines Mikrotiterplatten-Photometers Fluoroskan Acent der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC INC. detektiert. Durchgeführt wurden die Zelltests von DR. ANTONINA LAVRENTIEVA vom Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover.

## 4 Experimenteller Teil

Die Synthesevorschriften für die in dieser Arbeit verwendeten Nanopartikel und die Vorgehensweise bei Beladungen mit Gastmolekülen sowie darauffolgende Freisetzungsexperimente werden in diesem Kapitel beschrieben. Ebenso beinhaltet dieser Abschnitt Besonderheiten, die in Hinblick auf Probenhomogenität bzw. Reproduzierbarkeit der Produkte zu beachten sind sowie Vorschriften zur Entfernung der verwendeten strukturdirigierenden Agentien (SDAs). Als Grundlage für alle Experimente dienen die im ersten Kapitel vorgestellten reinen PMO-Nanopartikel, Silica-Nanopartikel und Kern-Schale-Nanopartikel. Letztere wurden aufbauend auf die Silica-Nanopartikel hergestellt. Darauffolgend wird auf die Herstellung von Siliconkompositen eingegangen, in welche die zuvor genannten Nanopartikel als Füllstoff eingebracht wurden. In den letzten beiden Abschnitten wird auf die an den Proben durchgeführten Experimente im Hinblick auf ihre Eignung als Freisetzungssystem und Stabilität in physiologischem Medium eingegangen.

In allen Versuchen wurde absoluter Ethanol (EtOH) und Reinstwasser (H<sub>2</sub>O) mit einer maximalen Leitfähigkeit von 0.055  $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$  verwendet, welches mit einer Reinstwasseranlage des Typs MicroPure der Firma THERMO ELECTRON GMBH erhalten worden ist. Alle Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Eine Auflistung inklusive Reinheitsgraden und Hersteller ist im Anhang in Tab. 19 zu finden.

### 4.1 Nanopartikel-Synthesen

In diesem Abschnitt wird auf die Synthese reiner Organosilica-Nanopartikel in Form von PMO mit Biphenylen-Einheit sowie auf die Synthese eines neuartigen Kern-Schale-Systems mit Organosilica-Hülle, welche aus einem Präkursor mit Phenylen-Einheit hervorgeht, eingegangen. Die verwendeten Präkursoren sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

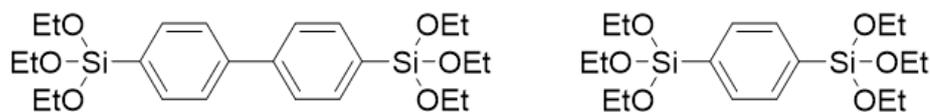


Abb. 21: Strukturen der in dieser Arbeit verwendeten Präkursoren mit Biphenylen-Einheit (links) bzw. Phenylen-Brücke (rechts).

Zur Vollständigkeit wird ebenfalls eine seit Jahren im Arbeitskreis etablierte Synthese zur Herstellung nanoporöser Silica-Nanopartikel sowie eine post-synthetische Modifizierung mit Methoxyphenylgruppen kurz dargestellt. Alle direkt

nach der Synthese charakterisierten Nanopartikel enden bei ihrer Bezeichnung auf „as“ (engl.: *as synthesised*), alle extrahierten Proben entsprechend auf „ex“ bzw. „ca“ im Fall von calciniertem Material.

#### 4.1.1 Nanoporöse Organosilica-Nanopartikel

Für die Synthese von PMO mit Biphenylen-Einheit bzw. nanoporösen Organosilica-Nanopartikeln (NPOSNPs) wurde zunächst eine Parametervariation an einer Vorschrift von L. GRÖSCH<sup>[191]</sup> vorgenommen (Zusammensetzung siehe Probe 1 in Tab. 2). Dazu wurde für jede Synthesekomponente jeweils eine Erhöhung bzw. Verringerung der zugefügten Menge um ein Drittel vorgenommen (siehe Probe 2 - 9 in Tab. 2). In weiteren Experimenten (siehe Probe 10 - 18 in Tab. 2) wurden ebenfalls die SDAs variiert sowie die Zugabe eines zweiten Lösungsmittels getestet. Der innerhalb dieser Arbeit für folgende Experimente ausgewählte Standardansatz für NPOSNPs (siehe Probe 10 in Tab. 2) wurde folgendermaßen hergestellt:

In einem 100 mL Schraubdeckelglas wurden 0.93 g Octadecyltrimethylammoniumchlorid (OTAC; 2.67 mmol; 0.63 Äq.) und 0.93 g Pluronic® F-127 (kurz: F127; 0.07 mmol; 0.02 Äq.) zusammen mit 2.06 g Natriumhydroxid (NaOH; 51.5 mmol; 12.08 Äq.) eingewogen und anschließend verschlossen bei 50 °C auf der Heizplatte ohne Ölbad in 81 mL Wasser (4.50 mol; 1054 Äq.) und 20 mL Ethanol (0.34 mol; 80 Äq.) unter Rühren bei 500 rpm gelöst. Nach 100 Min. wurden 1.95 mL des PMO-Präkursors 4,4'-Bis(triethoxysilyl)-1,1'-biphenyl (BTEBp; 4.26 mmol; 1 Äq.) zugegeben. Die Syntheselösung wurde über Nacht für 15.5 h bei Raumtemperatur gerührt (500 rpm) und dann für 24 h bei 95 °C im Umluftofen gelagert. Nach dem Abkühlen erfolgte eine Aufarbeitung in Form von Zentrifugation bei 18000 G (HERAEUS Multifuge X3) und mehreren Waschschritten (1x Wasser; 2x EtOH), wobei jeweils eine mindestens 10-minütige Redispersion im Ultraschallbad erfolgte. Zur Trocknung wurde das Produkt bei 60 °C im Trockenschrank gelagert, bevor die Entfernung der strukturdirigierenden Agentien (SDAs) erfolgte.

Das Entfernen der SDAs mittels Calcination für 4 h bei 350 °C mit einer Heizrate von 1 °C · Min<sup>-1</sup> lieferte ein dunkelbraunes Produkt. Ein nahezu weißes Produkt wurde erhalten, indem eine Aufarbeitung bestehend aus Extraktion und Calcination erfolgte. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgten dabei einige Variationen der Extraktionsparameter, wobei oftmals lediglich das Lösungsmittel variiert worden ist. Eine Extraktion dauerte je 24 h und wurde, wenn nicht anders angemerkt im Rundkolben unter Rückfluss durchgeführt. Alle Versuchsparameter zu den

Extraktionsversuchen sind in Tab. 3 aufgeführt. Es wurden etwa 0.9 g Produkt erhalten.

Tab. 2: Durchgeführte PMO-Synthesen mit den verwendeten Äquivalenten an Lösungsmittel, Base, SDA, Präkursor und Zusätzen. Grau hervorgehoben sind die Probenzusammensetzung der Literaturvorschrift von L. GRÖSCH (Probe 1) sowie die im Folgenden als Standard-Ansatz ausgewählte Probe 10. Die Variationen sind fett gedruckt hervorgehoben.

Probe	Wasser	NaOH	Art des SDA	SDA	BTEBp	Sonstige Zusätze	Äq. (Zusatz)
1	1314.50	12.07	OTAC	1.26	1.00	–	
2	<b>876.33</b>	12.07	OTAC	1.26	1.00	–	
3	<b>1752.66</b>	12.07	OTAC	1.26	1.00	–	
4	1314.50	<b>8.05</b>	OTAC	1.26	1.00	–	
5	1314.50	<b>16.09</b>	OTAC	1.26	1.00	–	
6	1314.50	12.07	OTAC	<b>0.84</b>	1.00	–	
7	1314.50	12.07	OTAC	<b>1.67</b>	1.00	–	
8	1314.50	12.07	OTAC	1.26	<b>0.66</b>	–	
9	1314.50	12.07	OTAC	1.26	<b>1.33</b>	–	
10	1054.24	12.08	OTAC	0.63	1.00	EtOH	80.35
			F127	0.02			
11	1054.24	12.08	OTAC	1.26	1.00	<b>EtOH</b>	<b>80.35</b>
12	1314.50	12.08	OTAC	0.63	1.00	–	
			<b>F127</b>	<b>0.02</b>			
13	1054.24	12.08	<b>OTAC</b>	<b>0.50</b>	1.00	EtOH	80.35
			F127	0.02			
14	1054.24	12.08	<b>OTAC</b>	<b>0.25</b>	1.00	EtOH	80.35
			F127	0.02			
15	1054.24	12.08	<b>CTAB</b>	0.60	1.00	EtOH	80.35
			F127	0.02			
16	1314.50	12.08	OTAC	0.63	1.00	<b>EtAc</b>	<b>47.58</b>
			F127	0.02			
17	1054.24	12.08	OTAC	0.63	1.00	EtOH	80.35
			<b>P123</b>	<b>0.04</b>			
18	1054.24	12.08	<b>F127</b>	<b>0.03</b>	1.00	EtOH	80.35

Als erfolgreichste Methode zum Entfernen der SDAs (Diskussion dazu siehe Abschnitt 5.1.1.1) stellte sich die zweistufige Extraktion 7B mit einem Gesamtvolumen von 52 mL für den zuvor beschriebenen Ansatz heraus, bei einem größeren Ansatz ist das Lösungsmittelvolumen entsprechend anzupassen. Im ersten

Schritt wurde in einem Gemisch aus Hexan, Salzsäure (HCl; 2 M) und 2-Propanol (2-PrOH) im Volumenverhältnis von 25:1:1 für 24 h bei 85 °C extrahiert. Anschließend wurde filtriert und mit EtOH gespült. Nach einer Trocknung im Trockenschrank über Nacht bei 60 °C wurde in einer zweiten Extraktion in einem Gemisch aus EtOH: HCl (2 M) von 25:1 für 24 h bei 100 °C extrahiert. Die Aufarbeitung erfolgte analog zum ersten Schritt. Partikel, die nach dem ersten Extraktionsschritt verwendet wurden enden auf „exH“ in ihrer Bezeichnung, sofern Probenbezeichnungen auf „ex“ enden, ist immer eine Extraktion in EtOH mit HCl (2 M) gemeint.

Tab. 3: Versuchsparameter der verschiedenen Extraktionsversuche.

Extraktion	Lösemittel	Temperatur/ °C	Zusätze	Lösemittel- Verhältnis	Anmerkungen
1A	EtOH	100	HCl (2 M)	25:1	Rückfluss
1B	EtOH	100	HCl (2 M)	25:1	Soxhlet
2	Aceton	90	–	–	–
3	Toluol	100	–	–	–
4	Wasser	100	HCl (2 M)	50:1	–
5	Schwefel- säure (5 M)	100	–	–	–
6A	Hexan	85	–	–	–
6B	Hexan	85	–	–	anschließend Extraktion 1A
7A	Hexan	85	HCl (2 M), 2-Propanol	25:1:1	–
7B	Hexan	85	HCl (2 M), 2-Propanol	25:1:1	anschließend Extraktion 1A
8A	Heptan	85	HCl (2 M), 2-Propanol	25:1:1	–
8B	Heptan	85	HCl (2 M), 2-Propanol	25:1:1	anschließend Extraktion 1A

#### 4.1.2 Nanoporöse Silica-Nanopartikel und deren Funktionalisierung

Die nanoporösen Silica-Nanopartikel (NPSNPs) wurden nach einer im Arbeitskreis etablierten und auf einer Veröffentlichung von QIAO et al.<sup>[10]</sup> basierenden Vorschrift

hergestellt. Diese ist u.a. in Arbeiten von FÜLLRIEDE et al.<sup>[166]</sup>, NEUMANN et al.<sup>[85]</sup> und T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> zu finden.

In einem Erlenmeyerkolben aus Polypropylen mit Schraubverschluss wurden 6.32 g Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB; 17.34 mmol; 0.22 Äq.) und 0.46 g Diethanolamin (4.34 mmol; 0.06 Äq.) eingewogen und anschließend verschlossen für 30 Min. bei 40 °C im Ölbad in 150 mL Wasser (8.33 mol; 108 Äq.) und 26.80 mL EtOH (0.46 mol; 5.94 Äq.) unter Rühren (500 rpm) gelöst, bevor 17.12 mL Tetraethylorthosilikat (TEOS; 77.25 mmol; 1 Äq.) zugegeben wurden. Nach weiterem Rühren bei 500 rpm und 40 °C für 2 h erfolgte eine Aufarbeitung analog zur Aufarbeitung der PMO-Nanopartikel (siehe Abschnitt 4.1.1), jedoch wurde zweimal mit Wasser sowie einmal mit EtOH gewaschen und bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Entfernung des CTABs erfolgte mittels Calcination bei 550 °C für 5 h mit einer Heizrate von 1 °C · Min<sup>-1</sup>. Das Produkt war ein weißes Pulver. Es wurden etwa 4 g NPSNP<sub>ca</sub> erhalten.

#### 4.1.2.1 Funktionalisierung von nanoporösen Silica-Nanopartikeln

Die post-synthetische Modifizierung mit Methoxyphenylgruppen erfolgte nach einer Vorschrift von N. SCHMIDT<sup>[11,192]</sup>. In einem 100 mL Schraubdeckelglas wurden dazu 2 g NPSNP<sub>ca</sub> (16.64 mmol) in 80 mL Toluol (755.37 mmol) im Ultraschallbad für mindestens 30 Min. dispergiert. Anschließend wurden 300 µL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 1.97 µmol) sowie 500 µL Methoxyphenyltrimethoxysilan (MPTMS; 1.91 µmol) zugegeben. Nach dem Rühren bei 500 rpm und 80 °C für 2 h erfolgte die Aufarbeitung mittels Zentrifugation bei 6000 rpm (HETTICH Universal 320) und dreimaligem Waschen mit Ethanol. Danach waren die zuvor transparent erscheinenden Partikel weiß. Die Trocknung erfolgte bei 60 °C im Trockenschrank. Ein Schema zur ablaufenden Reaktion ist in Abb. 22 dargestellt. Die erhaltenen Proben werden im Folgenden als NPSNP<sub>MeOPh</sub> bezeichnet.

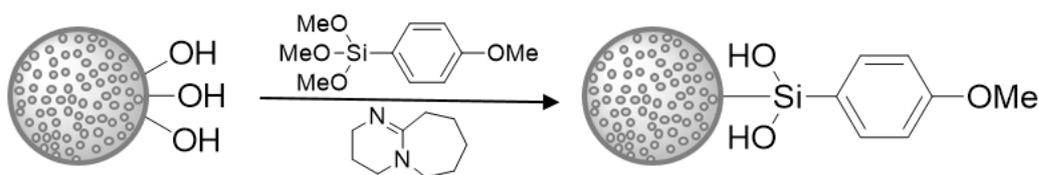


Abb. 22: Reaktionsschema der post-synthetischen Funktionalisierung von NPSNPs mittels Oberflächensilanolgruppen und eines Methoxyphenylsilans.

Um eine Anbindung des Modifizierungssilans an das Reaktionsgefäß zu vermeiden, empfiehlt sich eine vorherige Silylierung des Glases. Dazu wurde dieses mit

80 Vol% Chloroform und 20 Vol% Dichlordimethylsilan gefüllt und für 30 Min. verschraubt stehen gelassen.<sup>[11]</sup> Anschließend wurde es mit EtOH gespült und getrocknet. Bei der Entsorgung der Silylierungsreagentien ist auf die Wärmeentwicklung bei Kontakt mit Wasser zu achten.

#### 4.1.2.2 Erzeugung bzw. Erhaltung reaktiver Silanolgruppen

Die in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen NPSNPs dienen als Ausgangsmaterial für die Synthese der Kern-Schale-Nanopartikel (siehe folgenden Abschnitt). Neben Synthesen mit NPSNP\_ca erfolgte die Herstellung unter Verwendung vorbehandelter Kerne sowie extrahierter Kerne. Die Vorbehandlung erfolgte, indem in Anlehnung an eine Vorschrift von KNOTTER et al.<sup>[193]</sup> 2 g NPSNP\_ca (33.28 mmol; 1 Äq.) in eine Mischung aus 50 mL Wasser (2.78 mol; 83.40 Äq.), 10 mL Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 30 %; 0.33 mol; 9.81 Äq.) und 10 mL Ammoniumhydroxid (NH<sub>4</sub>OH; 25 %; 0.53 mol; 15.90 Äq.) gegeben wurden. Nach 20 Min. erfolgte die Aufarbeitung mittels Filtration und Waschen mit Wasser. Die Trocknung wurde bei 60 °C im Trockenschrank durchgeführt. Auf diese Weise vorbehandelte NPSNP werden im Folgenden als NPSNP\_v bezeichnet.

Im Rahmen der Extraktion wurden 5 g NPSNP\_as in 150 mL EtOH und 6 mL HCl (2 M) gegeben und unter Rückfluss bei 100 °C für 24 h gerührt (siehe Extraktion 1A in Tab. 3). Anschließend wurden die Nanopartikel bei 6000 rpm zentrifugiert (HETTICH Universal 320) und mit frischem Ethanol gewaschen bevor sie bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet wurden. Die so erhaltenen Partikel werden als NPSNP\_ex bezeichnet.

#### 4.1.3 Kern-Schale-Nanopartikel

Für die Synthese der Kern-Schale-Nanopartikel (engl.: *core-shell nanoparticles*; kurz: CSNPs) wurden in Anlehnung an eine Veröffentlichung von HAFFER et al.<sup>[31]</sup> 0.8 g NPSNP\_x (x= ca, ex oder v) in 72 mL EtOH und 904 µL Wasser in einem Schraubdeckelglas für mindestens 2 h verschlossen im Ultraschallbad (50 - 60 Hz) dispergiert. Die NPSNPs wurden zuvor mit einem Analysensieb aus rostfreiem Stahl der Firma RETSCH (Maschenweite 200 µm) gesiebt. Anschließend wurden 8 mL Ammoniumhydroxid (25 %), 160 mL Wasser und 24 mL einer zuvor vorbereiteten CTAB-Lösung (0.11 M in EtOH: Wasser = 1:2) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt (500 rpm). Nach weiteren 4 h wurden 1.76 mL 1,4-Bis(triethoxysilyl)benzol (BTEB) zugegeben und über Nacht für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die zuvor

genannten Edukte wurden in einem molaren Verhältnis von NPSNP : NH<sub>3</sub> : H<sub>2</sub>O : EtOH : CTAB : BTEB = 3.00 : 23.85 : 2213 : 309 : 0.59 : 1.00 verwendet. Dann wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 60 °C im Trockenschrank gelagert, bevor die Aufarbeitung erfolgte. Dazu wurden die Partikel filtriert, mit Wasser und EtOH gewaschen und bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet. Zur Entfernung des SDAs wurde zunächst die Extraktion 1A (siehe Tab. 3) und anschließend optional eine Calcination bei 350 °C analog zu den NPOSNPs (siehe Abschnitt 4.1.1) durchgeführt. Es wurden etwa 1.2 - 1.3 g Produkt erhalten.

## 4.2 Herstellung von Siliconkompositen

Für die Herstellung der Siliconkomposite wurde als Basismaterial für alle Proben das Zwei-Komponenten-Silicon Silpuran® 2430 der Firma WACKER CHEMIE AG verwendet, welches mittels Additionsvernetzung polymerisiert und bereits vom Hersteller in Hinblick auf seine Zytotoxizität getestet wurde.<sup>[194]</sup> Um möglichst homogene Proben zu erhalten und große Partikelagglomerate innerhalb des Komposits zu vermeiden, wurden für alle Proben die verwendeten Füllstoffe gesiebt (Analysensieb aus rostfreiem Stahl der Firma RETSCH; Maschenweite 200 µm oder kleiner). Zudem ist zu beachten, dass die Einarbeitung umso besser möglich war, je besser die Nanopartikel getrocknet worden sind, daher empfiehlt sich vor der Kompositherstellung eine Lagerung der Füllstoffe im Trockenschrank (60 °C).

Die Standardprozedur (siehe Abb. 23) zum Einmischen der gesiebten Füllstoffe beruht auf der Arbeit von T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> und beinhaltet zunächst eine portionsweise Zugabe der Nanopartikel in Komponente A und ein anschließendes Vermischen mittels eines SpeedMixers™ DAC150 SP der Firma HAUSCHILD mit Programm P03. Die Parameter zu den verwendeten Mischprogrammen sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 4: Parameter der mehrstufigen Mischprogramme P03 und P06 des SpeedMixers™. Die einzelnen Stufen folgen ohne Pause aufeinander (von links nach rechts).

<b>P03</b>					
Umdrehungen/ rpm	1500	2000	2500	3000	3500
Zeit/ s	15	30	15	10	30
<b>P06</b>					
Umdrehungen/ rpm	3500	3500	2500	2000	–
Zeit/ s	30	15	20	30	–

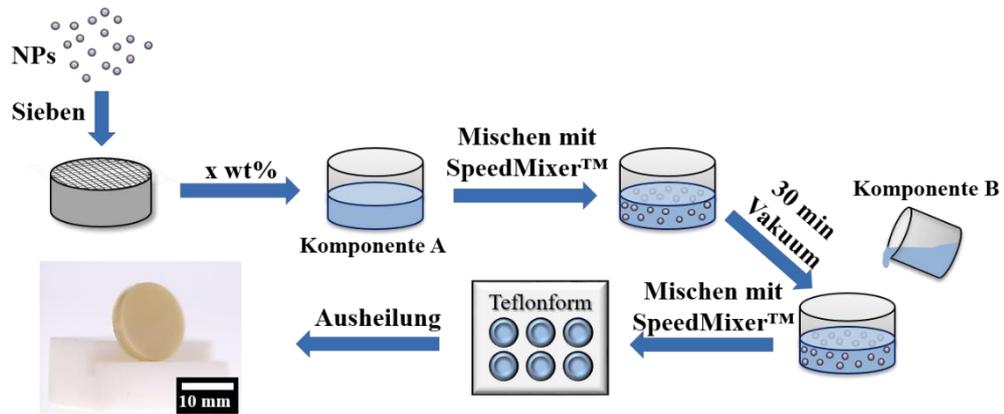


Abb. 23: Schematische Darstellung der Standardprozedur zur Herstellung von Kompositen aus Silicon und porösen Nanopartikeln.

Nach dem kompletten Vermengen der Füllstoffe mit Komponente A, wurde das Gemisch für mindestens 30 Min. bei Raumtemperatur im Vakuumschrank gelagert, bevor Komponente B im Verhältnis 1:1 zu Komponente A ergänzt wurde. Nun erfolgte ein Vermischen mit Programm P06. Bei Proben mit hohem Füllstoffgehalt und daraus resultierenden hochviskosen Gemischen mit Komponente A empfiehlt sich vor Anwendung von P06 ein manuelles Mischen mit einem flachen Spatel. Anschließend wurde die noch nicht ausgeheilte Kompositmischung in eine Teflonform gefüllt, diese verschlossen und die Mischung im Ofen ausgehärtet. Dies erfolgte üblicherweise bei  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  für 2 h. Wenn beladene Füllstoffe verwendet wurden, ist eine Temperatur von  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  nicht überschritten worden, jedoch die Dauer auf 3.5 h erhöht worden. Die Ansatzgröße ist je nach Anzahl und Geometrie der resultierenden Prüfkörper zu wählen, die pro Prüfkörper benötigten Massen sind in Tab. 5 aufgeführt. Für die Herstellung von beispielsweise drei Druckprüfkörpern mit  $10.0 \text{ wt}\%$  Füllstoff war eine Gesamtmasse von 3 g erforderlich. Folglich wurden 1.35 g von Komponente A, 0.3 g Nanopartikel und 1.35 g Komponente B benötigt. Für diesen Füllstoffgehalt wurden die Nanopartikel in 3 Portionen zu Komponente A hinzugefügt, die Anzahl ist bei anderen Gehalten entsprechend anzupassen. Ein zu häufiges Mischen mittels des SpeedMixers™ ist aufgrund des Wärmeeintrages durch Reibungsprozesse zu vermeiden.

Die Beimischung von Nanopartikeln zu Komponente A war je nach Art der Nanopartikel limitiert auf  $8 \text{ wt}\%$  für NPSNPs,  $10 \text{ wt}\%$  für NPSNP\_MeOPh und CSNPs bzw.  $12.5 \text{ wt}\%$  für NPOSNPs. Daher wurde für Komposite mit höherem Füllstoffgehalt eine abgewandelte Herstellungsprozedur (siehe Abb. 24) durchgeführt. Dabei wurde Komponente A mit so viel Nanopartikeln vermischt bis das jeweilige Limit für homogene Mischungen erreicht war. Die restlichen

Nanopartikel, die zum Erreichen des gewünschten Füllstoffgehaltes erforderlich waren, wurden mit Komponente B gemischt. Beide Mischungen wurden dann für 30 Min. im Vakuumschrank bei Raumtemperatur gelagert und anschließend kombiniert, indem die viskosere Mischung (Komponente A + Nanopartikel) mittels flachem Spatel zu Mischung B gegeben wurde. Es folgten ein manuelles Vermischen und dann Programm P06 des SpeedMixers™. Die weitere Vorgehensweise war analog zur Standardprozedur.

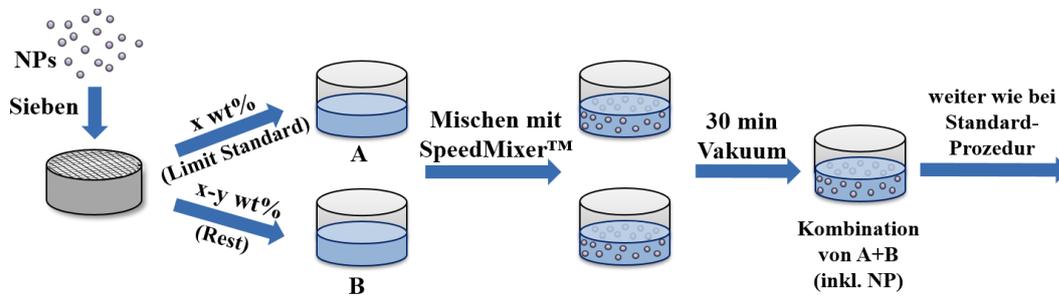


Abb. 24: Schematische Darstellung der abgewandelten Prozedur zur Herstellung von Kompositen mit sehr hohem Füllstoffgehalt.

Je nach Verwendungszweck der Proben wurden verschiedenen Probengeometrien präpariert. Eine entsprechende Auflistung ist in Tab. 5 zu finden. Fotografien der verwendeten Teflonformen sind in Abb. 25 aufgeführt.

Tab. 5: Auflistung der verschiedenen Probengeometrien je nach Verwendungszweck der Komposite sowie der benötigten Probenmasse zum Füllen der Teflonform für einen Prüfkörper.

Verwendung	Form	benötigte Probenmasse/ g	Länge/ cm	Breite/ mm	Höhe/ mm	Durchmesser/ mm
Druckprüfung	Zylinder	1.0	–	–	10	10
Zugtest*	Streifen	3.0	ca. 8	15	2	–
Rheologie	Scheibe	0.8	–	–	2	20
Freisetzung 1	Scheibe	0.4	–	–	2	14
Freisetzung 2	Scheibe	0.3	–	–	2	12

\*aus den Streifen wurden später S3A Prüfkörper ausgestanzt. Bei der Probenherstellung in dieser Form ist darauf zu achten, dass die Form senkrecht im Ofen mit der Öffnung nach oben steht.

Zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Komposite sind für optimale Vergleichbarkeit zunächst mehrere Ansätze an Nanopartikeln synthetisiert und dann vereint worden, bevor Komposite hergestellt wurden. Die Herstellung der Komposite für die mechanische Charakterisierung erfolgte mit Füllstoffgehalten von 2.5 wt%, 5 wt%, 7.5 wt%, 10 wt%, 12.5 wt%, 15 wt%, 17.5 wt%, 20 wt% und 25 wt%. Aufgrund des zuvor erwähnten Limits für homogene Probenmischungen wurden für NPSNPs und NPSNP\_MeOPh nur Komposite bis 10 wt% Füllstoffgehalt und für

CSNPs bis 20 wt% hergestellt. Im Falle der NPSNPs konnte jedoch keine brauchbare Probe für Zugtests mit 10.0 wt% Füllstoff erhalten werden, gleiches gilt für 20.0 wt% an CSNPs. Für Freisetzungsversuche wurden auch Mischungen mit 3 wt% bzw. 8 wt% hergestellt.

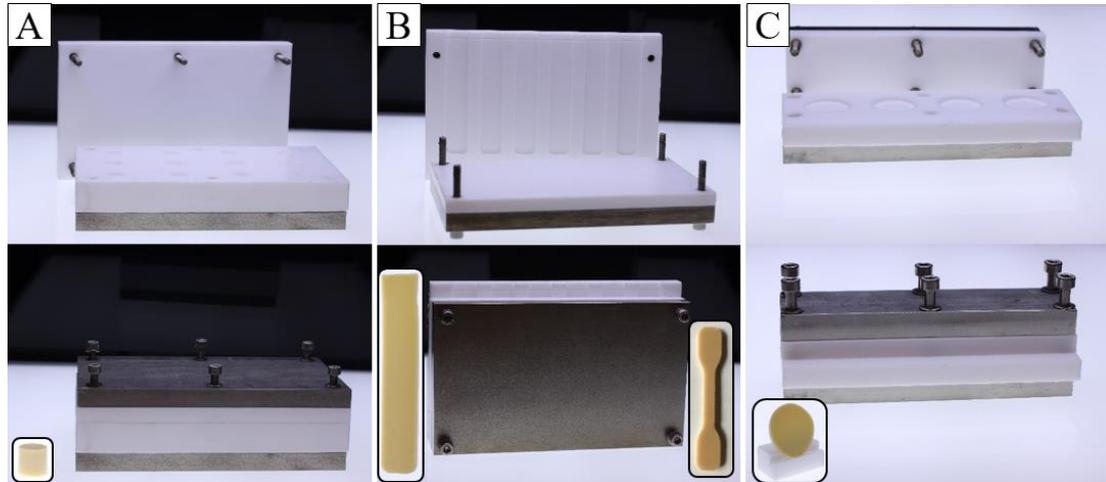


Abb. 25: Teflonformen für die Präparation der Siliconkomposite für verschiedene Geometrien: Spalte A) Zylinder; Spalte B) Streifen; Spalte C) Scheiben. Oben ist die geöffnete Form mit den entsprechenden Vertiefungen für die Siliconmischungen zu sehen, unten ist die geschlossene Form mit den Verschraubungen dargestellt. Jeweils unten links ist zudem jeweils beispielhaft ein resultierendes ausgehärtetes Komposit zu sehen. In Bild B unten ist zudem ein Prüfkörper nach S3A Geometrie abgebildet.

### 4.3 Beladung von Nanopartikeln mit Gastmolekülen

#### 4.3.1 Standard-Beladung

Die Beladung von Nanopartikeln mit Gastmolekülen wurde sowohl mit Wirkstoffen als auch mit Farbstoffen durchgeführt. Die Anwendung von Farbstoffen beschränkte sich dabei auf das Kern-Schale System, Wirkstoffe wurden in alle zuvor genannten Arten von Nanopartikeln inkubiert. In allen Fällen erfolgte die Einlagerung in einem mit Parafilm verschlossenen Kunststoffgefäß bei 37 °C. Die verwendeten Gastmoleküle, Lösungsmittel, die Dauer der jeweiligen Beladung sowie die verwendeten Nanopartikel und das Verhältnis von Nanopartikeln (NPs) zu Lösung (Lsg.) sind in Tab. 6 aufgeführt. Üblicherweise wurde statisch in einem Umluftofen beladen, lediglich bei den mit „\*“ gekennzeichneten Probe erfolgte eine dynamische Inkubation mittels Rühren im Ölbad. Als Referenzprobe wurde jeweils eine Nanopartikelprobe unter gleichen Bedingungen ohne Gastmoleküle behandelt. Zusätzliche Informationen zu den Wirk- bzw. Farbstoffen (u.a. Lösungsverhalten) sind im Anhang (siehe Abschnitt A1.2) zu finden.

Bei allen Beladungen, auch jenen mit zwei Wirk- bzw. Farbstoffen wurde die Beladung gleichzeitig durchgeführt und dann entsprechend eine Lösung mit beiden

Gastmolekül-Typen verwendet. Eine Ausnahme diesbezüglich gab es im Fall von Ciprofloxacin und Dexamethasonphosphat. Für diese Wirkstoffkombination erfolgte einmal eine zweistufige Beladung. Die Vorgehensweise dabei ist schematisch in Abb. 26 dargestellt.

Tab. 6: Beladungsparameter für die verwendeten Wirk- und Farbstoffe inklusive Lösungsmittel, Konzentration des Gastmoleküls, Dauer der Beladung und Verhältnis von Nanopartikel zu Lösung.

Gastmolekül	Lösemittel	Konzentration	Dauer/ d	Nanopartikel	NP : Lsg./ g · mL <sup>-1</sup>
Rolipram	H <sub>2</sub> O	1 mM	2	NPOSNP	0.04
Rolipram	H <sub>2</sub> O	1 mM	3	NPOSNP, NPSNP_MeOPh	0.04
Methylenblau (MB)	H <sub>2</sub> O	25 mM	2	CSNP	0.01
Fluorescein (FC)	EtOH	20 mM	2	CSNP	0.01
MB+FC	EtOH	25 mM (MB) 20 mM(FC)	2	CSNP	0.01
Ciprofloxacin (CFX)	H <sub>2</sub> O (pH 4)	60 mM	3	CSNP	0.01
Dexamethason- phosphat (DEX)	H <sub>2</sub> O	60 mM	3	CSNP	0.01
Ciprofloxacin (CFX)	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1 (pH 2)	1 mg · mL <sup>-1</sup>	2	CSNP	0.01
Dexamethason- phosphat (DEX)	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1 (pH 2)	1 mg · mL <sup>-1</sup>	2	CSNP	0.01
CFX+DEX	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1 (pH 2)	1 mg · mL <sup>-1</sup> (beide)	2	CSNP	0.01
Ibuprofen (IBU)	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1	10 mM	3	CSNP	0.01
Procainhydrochlorid (PRO)	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1	10 mM	3	CSNP	0.01
IBU+PRO	H <sub>2</sub> O:EtOH = 1:1	10 mM	3	CSNP	0.01



verwendeten Puffer in Biologie und Medizin macht.<sup>[196]</sup> Um noch weitergehend körperähnliche Bedingungen während der Experimente zu simulieren, erfolgten diese bei 37 °C. Es wurde jeweils eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Die Freisetzungen wurden für Pulver nach dem in Abb. 27 dargestellten Schema durchgeführt, für Siliconkomposite entsprechend nach dem Schema in Abb. 28.

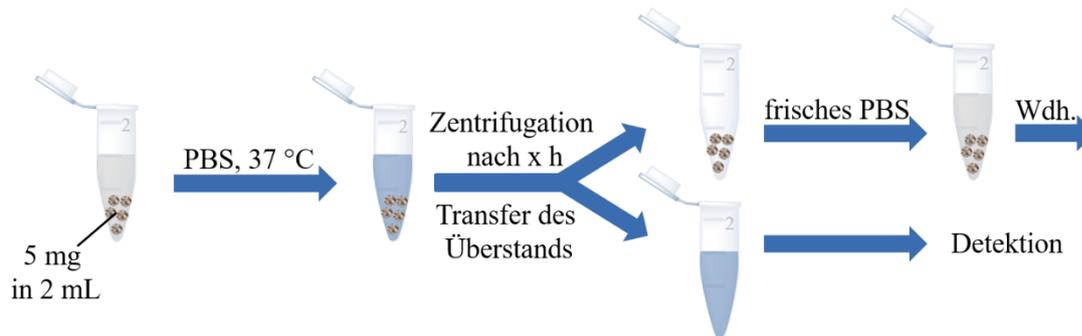


Abb. 27: Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei Freisetzungsexperimenten mit Nanopartikeln.

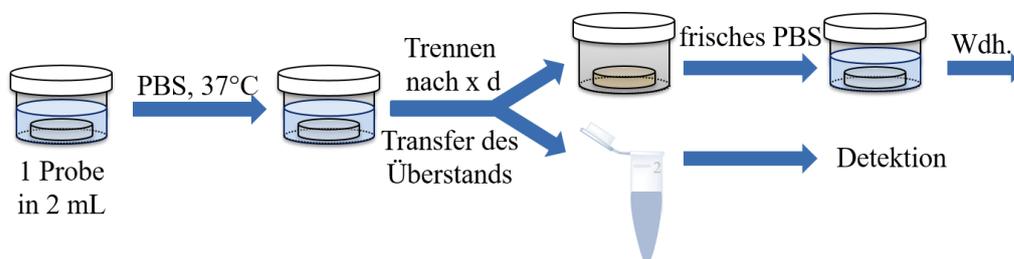


Abb. 28: Schematische Darstellung der Freisetzungsexperimente bei Siliconkompositen.

In Polypropylen-Röhrchen wurde zu 5 mg Nanopartikel 2 mL des Freisetzungsmedium gegeben. Nach bestimmten Zeitabständen wurden die Pulverproben zentrifugiert (HETTICH Universal 320; 15000 rpm), der Überstand abgenommen und frisches Freisetzungsmedium zugegeben. Bei den Kompositen wurde entsprechend ohne Zentrifugation die Probe mittels Pinzette in ein neues Gefäß mit frischem Freisetzungsmedium übertragen. Diese Prozedur wurde mehrmals bis zum Ende des Experiments wiederholt.

#### 4.4.1 Freisetzungen für Physisorptions- und Stabilitätsuntersuchungen

Im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Ablauf eines Freisetzungversuches wurden in dem hier beschriebenen Experiment nicht nur jeweils drei Proben zu Beginn mit Freisetzungsmediums bestückt und das Lösungsmittel immer gewechselt, sondern alle Proben der Versuchsreihe wurden zu Beginn mit PBS versetzt (15 mg in 5 mL) und nach jedem Zeitabschnitt zentrifugiert (HETTICH Universal 320; 6000 rpm). Dann wurden je drei Proben nicht mit frischem PBS versetzt und bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet. Zu allen anderen Proben wurde frisches PBS

dazugegeben und beim nächsten Zeitpunkt erneut drei Proben aus dem Kreislauf entfernt bis letztendlich alle Proben abgebrochen wurden. Dieser Ablauf ist in Abb. 29 schematisch dargestellt. Als Zeitabstände wurden 8 h, 1 d, 2 d, 4 d, 7 d, 14 d, 28 d und 70 d gewählt. Als Gastmolekül wurde zuvor Methylenblau in NPSNPs, NPOSNPs bzw. CSNPs eingelagert. Die Freisetzung erfolgte bei 37 °C.

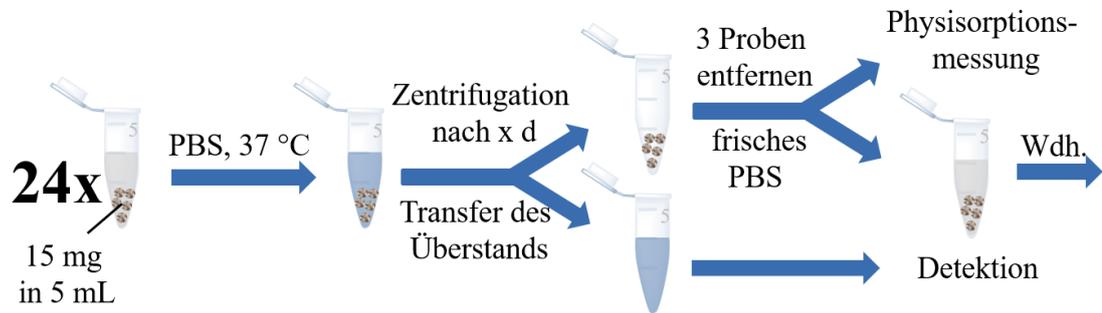


Abb. 29: Schematische Darstellung der Freisetzungsversuche für die Untersuchung der Porosität und Stabilität von nanoporösen Freisetzungssystemen.

## 5 Ergebnisse und Diskussion

Dieses Kapitel behandelt die Ergebnisse der Nanopartikel-Synthesen und Kompositpräparationen sowie deren Testung für Anwendungen als Biomaterial. Im ersten Teil wird auf die Charakterisierung der verschiedenen Nanopartikel-Typen eingegangen. Im zweiten Part werden die Ergebnisse der Siliconkomposite vorgestellt. Der dritte Teil behandelt Freisetzungsexperimente, um die Eignung der Materialien als Wirkstofffreisetzungssystem zu untersuchen. Im letzten Part werden die Ergebnisse von Stabilitätsuntersuchungen in physiologischem Medium vorgestellt, wobei der Fokus auf Untersuchungen zur Porosität liegt.

### 5.1 Charakterisierung der nanoporösen Nanopartikel

Dieses Unterkapitel gliedert sich in drei Abschnitte, zunächst wird auf die Organosilica-Nanopartikel eingegangen, wobei als Neuheit im Rahmen dieser Arbeit Partikel mit aromatischen Einheiten im Nanometermaßstab erzielt werden sollen, da kleinere Partikel ( $< 1 \mu\text{m}$ ) besser geeignet für Wirkstofffreisetzungssysteme sind und längere Überlebenszeiten im Blutkreislauf aufweisen.<sup>[14]</sup> Anschließend werden kurz die NPSNPs vorgestellt, die in dieser Arbeit jedoch lediglich als Referenz für bekannte Systeme bzw. als Ausgangsmaterial für die neuartigen Kern-Schale Nanopartikel dienen sollten. Letztere werden anschließend behandelt, wobei u.a. auch auf den Einfluss der Vorbehandlung bzw. der Extraktion der Kerne eingegangen wird.

#### 5.1.1 Nanoporöse Organosilica Nanopartikel

Ziel der Synthese nanoporöser Organosilica Nanopartikel (NPOSNP) ist es, poröse Materialien mit hohem Funktionalisierungsgrad und Partikelgrößen im Nanometermaßstab zu erzielen. Die funktionellen Gruppen sollen dabei zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen fähig sein und in Kombination mit dem Porensystem für die Nutzung als Wirkstofffreisetzungssystem von Substanzen, welche ebenfalls  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen ermöglichen, getestet werden. Die Partikelgröße soll dabei möglichst denen der NPSNPs entsprechen (40 - 50 nm), um eine gute Durchmischung innerhalb der Siliconkomposite, in welchem sie als Füllstoffe dienen, zu gewährleisten und Vergleiche zu bereits bekannten Systemen wie z.B. dem Kompositmaterial von T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> zu ermöglichen. Zudem ist bei kleineren Partikeln die Beladungskapazität höher und eventuelle Porenblockierungen durch

Wirkstoffe wirken sich weniger stark aus.<sup>[72]</sup> Als Ausgangspunkt diente dabei eine Literaturvorschrift von L. GRÖSCH<sup>[191]</sup>, welche in einem PMO mit Biphenylen-Einheit resultiert. Diese Synthese erfolgt in wässriger Lösung unter basischen Bedingungen (NaOH) mit OTAC als strukturdirigierendem Agens. Durch Verwendung von PMOs, deren funktionelle Gruppen inhärent in den Porenwänden enthalten sind, sind die Ansprüche an die Modifikation mit diesem Material erfüllt. Auf eine ausführliche Charakterisierung dieses „Ausgangs-PMOs“, insbesondere der organischen Anteile, wird an dieser Stelle verzichtet, da es sich um ein literaturbekanntes Material handelt.<sup>[191]</sup> Es wird lediglich auf die von den Zielvorstellungen abweichenden und für die Anwendung essentiellen Eigenschaften eingegangen, um den Einfluss von Synthesevariationen zu bestimmen. Eine ausführliche Charakterisierung mittels u.a. IR-Spektroskopie, Zeta-Potential-Messungen und Thermogravimetrie wird anschließend für das in dieser Arbeit als Standardmaterial für NPOSNPs ausgewählte Produkt erfolgen. Für das PMO nach L. GRÖSCH kann eine hohe Porosität erzielt werden, was sowohl in der Literatur mit einer BET-Oberfläche von  $727 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  belegt ist<sup>[191]</sup>, als auch aus Physisorptionsmessungen eigener Proben nach dieser Vorschrift mit einer spezifischen Oberfläche von  $830 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  hervorgeht. Allerdings sind die erhaltenen Partikel weder regelmäßig geformt noch weisen sie Größen im Nanometermaßstab auf. Dies war anhand von einer REM-Aufnahme und DLS-Messungen in Abb. 30 ersichtlich.

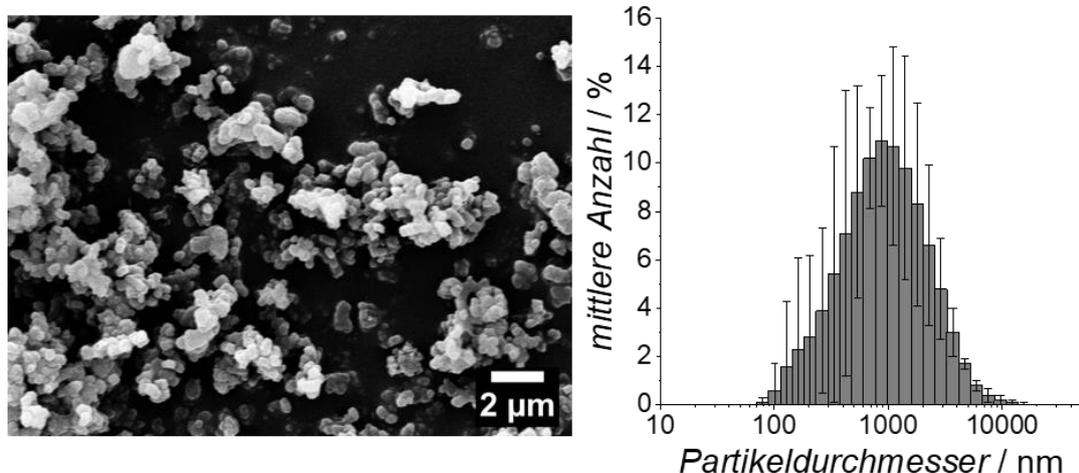


Abb. 30: Links: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der reproduzierten Biphenylen-PMO-Partikel nach L. GRÖSCH. Rechts: Ergebnisse der DLS-Messungen der Biphenylen-PMO-Partikel nach L. GRÖSCH.

Als mittlerer hydrodynamischer Partikeldurchmesser der Partikel wurden 960 nm ermittelt. Die REM-Aufnahme zeigt ebenfalls Partikel in dieser Größenordnung, es

wurden Partikel im annähernden Mikrometermaßstab erhalten, welche stark agglomeriert vorliegen. Um den Zielvorgaben näher zu kommen, wurden die Anteile der Synthesebestandteile systematisch variiert. Anhand von DLS-Resultaten (siehe Tab. 7) wird deutlich, dass damit eine Veränderung der Partikelgröße erzielt werden kann. Eine Erhöhung je einer Synthesekomponente führte, abgesehen von der Steigerung des OTAC-Anteils, die einen gegenteiligen Einfluss hatte, zu einer Verringerung der Partikelgröße. Bei einer Verringerung des BTEBp-Anteils sowie der Lösungsmittelmenge zeigt es den gegenteiligen Effekt, da dies größere Partikel, aber in einem ähnlichen Größenbereich wie beim Ausgangsansatz ergab. Eine geringere Menge an OTAC bzw. NaOH resultierte in Partikeln mit geringerem Durchmesser. Zu erklären sind diese Beobachtungen mit den Gleichgewichten zwischen Hydrolysereaktionen des Präkursors, Kondensationsreaktionen und Auflösungsprozessen während der Reaktion, welche durch Variation der Synthesebedingungen, insbesondere des pH-Wertes, beeinflusst werden können.

Auch ein Einfluss auf die Porosität aufgrund der Synthesevariationen ist festzustellen (siehe Tab. 8). Eine Erhöhung der Wasser- bzw. Präkursormenge resultierte in einer Erhöhung der spezifischen Oberfläche, wohingegen mehr Base oder SDA eine verringerte BET-Oberfläche zur Folge hatte. Die Änderung der BET-Oberfläche liegt dabei in einem Bereich von  $50 - 70 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  bei Erhöhung einer Synthesekomponente. Es ist anzunehmen, dass eine vergrößerte spezifische Oberfläche aus der verringerten Partikelgröße resultiert, da bei kleineren Nanopartikeln das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen verändert wird.

Tab. 7: Übersicht der mittels DLS ermittelten Partikeldurchmesser von Biphenylen-PMO bei Variation der Syntheseparameter um je ein Drittel mehr oder weniger in Bezug auf die Synthesevorschrift von L. GRÖSCH.

	$d_{\text{DLS}} / \text{nm}$		
	-1/3	L. GRÖSCH	+1/3
<b>H<sub>2</sub>O</b>	1110	960	720
<b>BTEBp</b>	1280	960	340
<b>NaOH</b>	710	960	530
<b>OTAC</b>	620	960	1110

Tab. 8: Übersicht der spezifischen Oberflächen von Biphenylen-PMO bei Variation der Syntheseparameter um je ein Drittel mehr oder weniger in Bezug auf die Synthesevorschrift von L. GRÖSCH..

	$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$		
	-1/3	L. GRÖSCH	+1/3
<b>H<sub>2</sub>O</b>	690	830	890
<b>BTEBp</b>	750	830	900
<b>NaOH</b>	940	830	700
<b>OTAC</b>	900	830	780

Dass trotz einer Verringerung der Partikelgröße für eine Erhöhung des Basenanteils keine Erhöhung der Porosität erfolgte, wird auf die Auflösungsprozesse infolge der stärker basischen Bedingungen zurückgeführt.

Insgesamt wurde im Rahmen der vorgestellten Synthesen das vielversprechendste Produkt bei Erhöhung des BTEBp-Anteils erzielt, da diese Partikel die geringste Größe mit einem hydrodynamischen Durchmesser von etwa 340 nm sowie eine erhöhte Porosität aufweisen. Obwohl der Wert des hydrodynamischen Durchmessers aufgrund der mitgemessenen Hydrathülle größer als die Partikelgröße ist, wird bei Betrachtung der TEM-Aufnahmen in Abb. 31 deutlich, dass die Primärpartikel mit einer Größe von 160 - 180 nm die Zielgröße von 40 nm verfehlen. Zudem sind die Partikel unregelmäßig geformt und neigen zur Agglomeration.

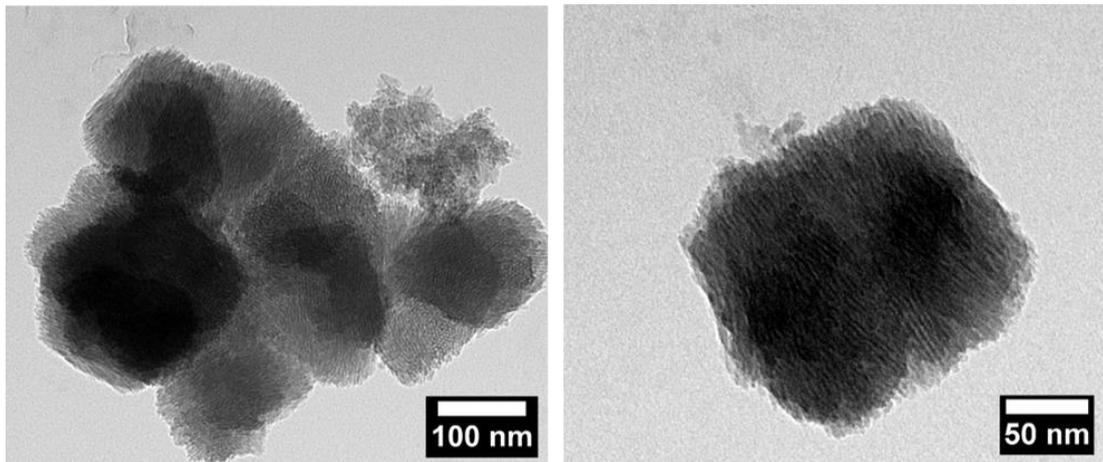


Abb. 31: Agglomeration von Organosilica-Nanopartikeln, welche mit einem Überschuss an BTEBp hergestellt wurden (links) sowie die Nahaufnahme eines Primärpartikels derselben Probe.

Aus diesem Grund wurde ähnlich wie bei IKARI et al.<sup>[73]</sup> versucht, durch die Zugabe eines weiteren SDAs in Form des Blockcopolymers Pluronic® F-127 das Partikelwachstum mittels eines Co-SDA-Mechanismus zu inhibieren, um auf diese Weise Nanopartikel zu erhalten. Zusätzlich wurde durch Zugabe eines zweiten unpolaren Lösungsmittels (EtOH) versucht, die Löslichkeit der hydrophoben Organosilica-Vorstufe sowie des Blockcopolymers zu erhöhen und durch Steigerung der Homogenität der Syntheselösung diesen Prozess zu unterstützen. Die daraus resultierenden Partikel dienen im Folgenden als Standardansatz für NPOSNPs. Der Erfolg der Synthese in Bezug auf die Partikelgröße kann anhand von TEM-Untersuchungen sowie durch DLS-Ergebnisse (Abb. 32) belegt werden. Als mittlerer hydrodynamischer Durchmesser wurde ein Wert von etwa 50 nm erhalten. Die TEM-Aufnahmen zeigen anisotrope Nanopartikel. Die oval- bzw.

stäbchenförmigen NPOSNPs weisen dabei eine Breite von  $19 \pm 3$  nm und eine Länge von etwa  $43 \pm 6$  nm auf.

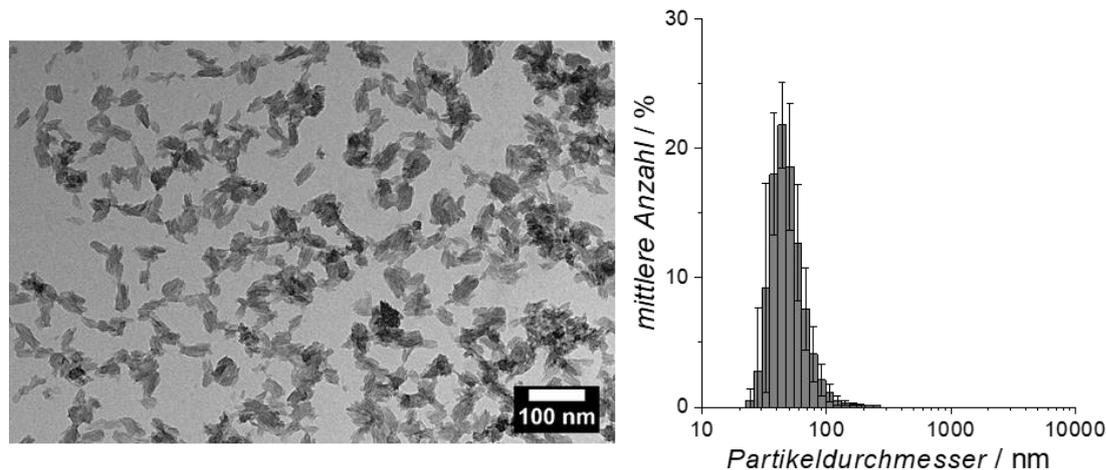


Abb. 32: Partikelgrößenbestimmung mittels TEM-Aufnahmen (links) und DLS-Messungen (rechts) von Biphenylen-PMO-Nanopartikeln, welche durch Zugabe eines zweiten Lösungsmittels sowie eines Blockcopolymer zusätzlich zum OTAC erhalten wurden und im Folgenden als Standardansatz (NPOSNP) verwendet werden.

Die für die beabsichtigte Anwendung nötige Porosität kann anhand von Physisorptionsuntersuchungen (siehe Abb. 33) belegt werden.

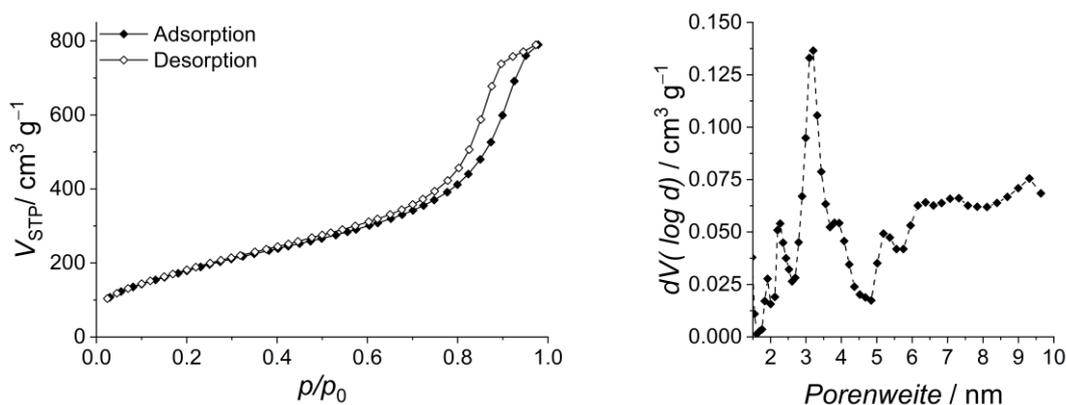


Abb. 33: Stickstoffphysisorptionsisotherme (links) und DFT-Porenweitenverteilung von NPOSNPs.

Die NPOSNPs weisen eine spezifische Oberfläche von  $650 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und ein Porenvolumen von  $1.1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf. Zu sehen in Abb. 33 ist eine Typ IV(a) Isotherme mit Hysterese, welche charakteristisch für mesoporöse Materialien ist.<sup>[169]</sup> Die Porenweitenverteilung liefert einen Porendurchmesser von 3.2 nm.

Um zu gewährleisten, dass die organischen Einheiten der NPOSNP<sub>ca</sub> während der für das Entfernen der SDAs zur Leerung des Porensystems nötigen Calcination nicht zerstört werden und um den Gesamtanteil der Organik in Form der Brückeneinheiten zu ermitteln, wurden thermogravimetrische Messungen durchgeführt. Abb. 34 zeigt einen geringen Massenverlust zu Beginn der Messung aufgrund des Verdampfens

von Lösungsmittelresten und eine Stufe ab etwa 450 °C. Diese entspricht der Umwandlung der Biphenylen-Einheiten in gasförmige Kohlenstoffoxide, am Ende der Messung verblieb ein anorganischer Siliciumdioxidrückstand mit einer Restmasse von 47.7 wt%. Dieser Wert stimmt gut im Rahmen des Fehlerbereiches einer thermogravimetrischen Messung mit der theoretischen Restmasse von 46.9 wt% überein. Folglich enthalten die NPOSNPs einen organischen Anteil von 52.3 wt% und die Calcinationstemperatur sollte 450 °C nicht überschreiten.

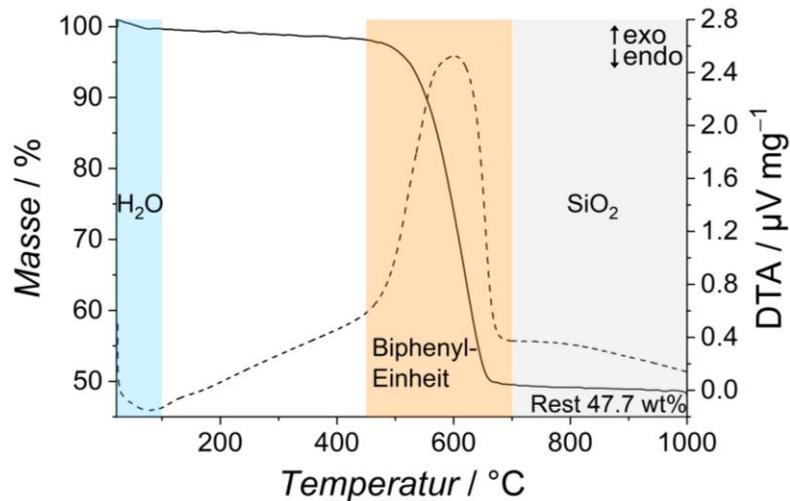


Abb. 34: Thermogravimetrische Messung der NPOSNPs. Farblich markierte Hintergründe kennzeichnen die wesentlichen Bereiche der thermischen Umwandlungen.

Ebenso kann die Anwesenheit der organischen Modifikation in Form der Biphenylen-Einheiten anhand von IR-Spektroskopie belegt werden. Alle für Biphenylen-PMO charakteristischen Schwingungsbanden sind in Abb. 35 bzw. Tab. 9 zu finden.

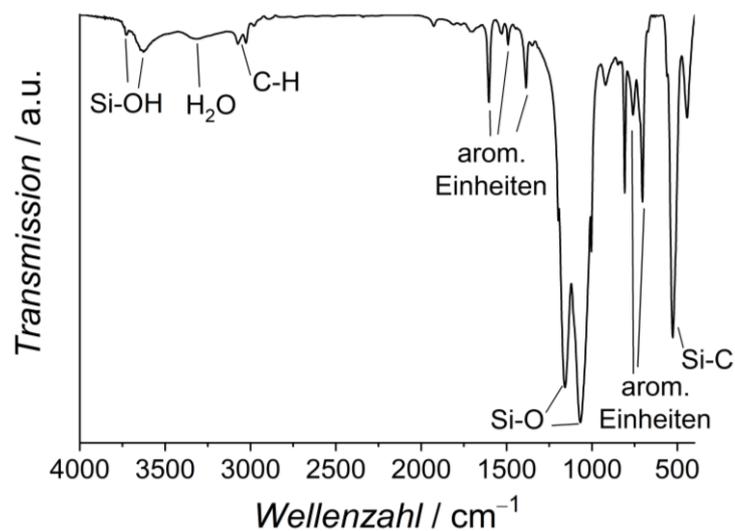


Abb. 35: IR-Spektrum von NPOSNP\_ca hergestellt mithilfe von zwei SDAs (OTAC + F127) und zwei Lösungsmitteln (Wasser + EtOH).

Tab. 9: Mittels IR-Spektroskopie erhaltene Wellenzahlen und zugehörige Schwingungsarten für NPOSNPs exemplarisch für Biphenylen-PMO-Nanopartikel.

Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Exp.}} / \text{cm}^{-1}$	Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Lit.}} / \text{cm}^{-1}$	Schwingungsart	Lit.
3728	3743	$\nu(\text{Si-OH})_{\text{isoliert}}$	[76,100]
3633	3621/3636	$\nu(\text{Si-OH})_{\text{vicinal}}$	[17,76]
3325	340	$\nu(\text{O-H})_{\text{Wasser}}$	[76]
3071	3100 - 3000	$\nu(\text{C-H})_{\text{Ring}}$	[197]
3022	3010 - 3060	$\nu(\text{C-H})_{\text{Ring}}$	[100]
1928	2000 - 1600	$\nu(\text{Ring})$	[197]
1711	2000 - 1600	$\nu(\text{Ring})$	[197]
1606	1600/1603	$\nu(\text{C=C})$	[197,198]
1521	1515/1528	$\nu(\text{C=C})$	[197,198]
1493	1491	$\nu(\text{C-C})$	[198]
1387	1389/1385	$\delta(\text{C-H})$	[17,198]
1156	1156	$\nu(\text{Si-O})$	[198]
1065	1075/1065	$\nu(\text{Si-O})$	[198,199]
1005	1000/1003	$\nu(\text{Si-O-Si})$	[198]
922	930/916	$\nu(\text{Si-OH})$	[198]
808	807	$\delta(\text{Si-O-Si})$	[17,198]
759	759	$\delta(\text{Ring})$	[198]
703	700/703	$\nu(\text{C-C})$	[197,198]
528	525	$\delta(\text{Si-C})$	[198,199]
440	442	$\nu(\text{Si-O})$	[198]

Es sind zum einen Schwingungen der anorganischen Komponenten wie die Schwingungsbanden für die Si-O-Bindungen bei  $1156 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1065 \text{ cm}^{-1}$  und  $922 \text{ cm}^{-1}$  sowie für Silanolgruppen bei  $3728 \text{ cm}^{-1}$  und  $3633 \text{ cm}^{-1}$  auszumachen. Zum anderen treten Banden bei  $3071 \text{ cm}^{-1}$  bzw.  $3022 \text{ cm}^{-1}$  für C-H-Schwingungen sowie Schwingungen zwischen  $1490 \text{ cm}^{-1}$  und  $1930 \text{ cm}^{-1}$  bzw.  $700 - 760 \text{ cm}^{-1}$  auf, welche Schwingungen der aromatischen Ringe der Biphenylen-Einheit in Form von C-C- bzw. C=C-Schwingungen zuzuordnen sind. Ebenfalls ersichtlich ist eine Si-C-Bande bei  $525 \text{ cm}^{-1}$ . Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass Organosilica mit intakten Biphenylen-Einheiten hergestellt wurde und letztere nicht durch die Aufarbeitungsschritte und Calcination zerstört wurden.

Des Weiteren wurde die Stabilität von NPOSNP-Dispersionen mittels pH-abhängiger Zeta-Potentialmessung (siehe Abb. 36) charakterisiert. Der isoelektrische Punkt liegt bei 1.88 und ab einem pH-Wert von etwa 7 wird ein Zeta-Potential von  $-30 \text{ mV}$

unterschritten, wodurch die NPOSNPs aufgrund der abstoßenden Wechselwirkung der dann vorliegenden negativen Ladung der oberflächlichen Silanolgruppen stabil in Dispersion vorliegen.

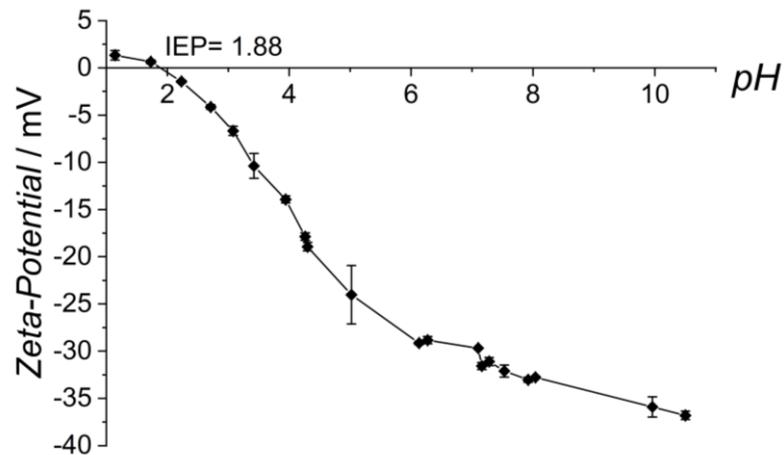


Abb. 36: pH-abhängige Zeta-Potentialmessung in Wasser von NPOSNPs.

Zur Bestätigung des angenommenen Co-SDA-Mechanismus für die Nanopartikelsynthese sowie zum besseren Verständnis des Einflusses von Ethanol und F127 auf die Größe und Morphologie der NPOSNPs erfolgten zudem Synthesen, in denen auf jeweils eine der zuvor genannten Komponenten in der Reaktionslösung verzichtet wurde. Die entsprechenden Produkte werden in TEM-Aufnahmen in Abb. 37 vorgestellt.

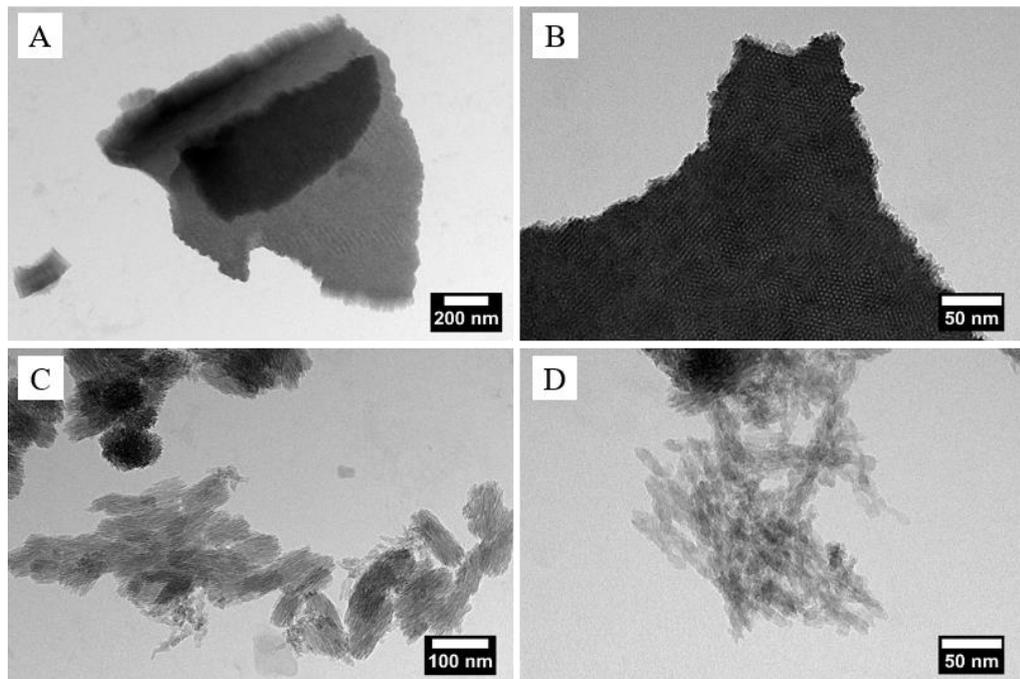


Abb. 37: TEM-Aufnahmen von Synthesevariationen der NPOSNPs. Abb. A+B zeigen Organosilica, das mithilfe von Ethanol jedoch ohne F127, also lediglich mit OTAC als SDA hergestellt wurde. Abb. C+D hingegen zeigen Partikel, die in reinem Wasser mit F127 synthetisiert wurden.

Es zeigt sich, dass ohne das Blockcopolymer jedoch mit Zugabe des zweiten Lösungsmittels Ethanol, poröse und unregelmäßig geformte Organosilica-Schichten mit ausgefransten Kanten entstehen, deren Ausmaße mehrere hundert Nanometer betragen. Im Gegensatz dazu führt den Erwartungen entsprechend die Beimischung des F127 zu einer Verringerung der Partikelgröße. Es wurden wiederum stäbchenförmige Nanopartikel erhalten, diese liegen allerdings in zwei verschiedenen Größen vor. Zum einen gibt es mit einer Länge von  $93\pm 9$  nm und einer Breite von  $47\pm 3$  nm deutlich größere Partikel als die des Standardansatzes, zum anderen liegen Partikel mit einer Länge von  $33\pm 2$  nm und einer Breite von  $9\pm 1$  nm vor. Somit sorgt das Blockcopolymer für eine Inhibierung des Partikelwachstums. Die Homogenisierung der Reaktionsmischung mittels eines unpolareneren Lösungsmittels als Wasser ist ratsam für eine gleichmäßige Größenverteilung. Ebenso wurden das ionische Tensid sowie das Blockcopolymer variiert, um die Größenkontrolle mittels Co-SDA-Mechanismus zu bestätigen. Die TEM-Aufnahmen in Abb. 38 bestätigen, dass mithilfe eines anderen Blockcopolymer (hier: P123) eine Inhibierung des Partikelwachstums und somit die Synthese im Nanometermaßstab ermöglicht wird. Die Wahl des Blockcopolymer scheint somit nicht auf das F127 beschränkt zu sein und eine Reproduzierbarkeit von Form und Größe ist auch mit anderen Blockcopolymeren möglich.

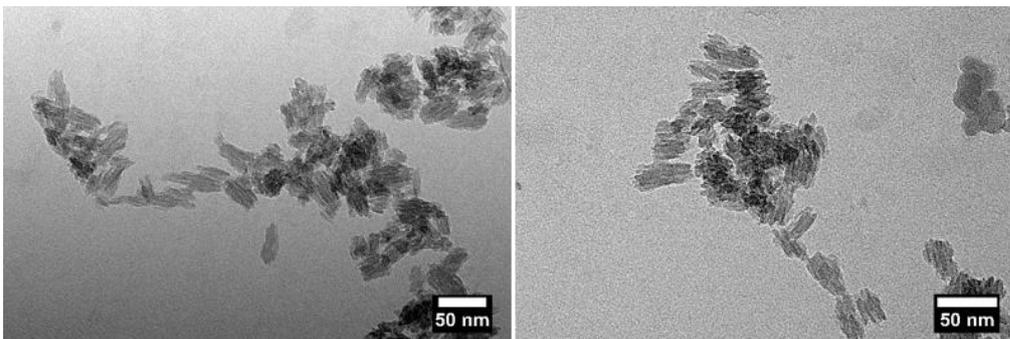


Abb. 38: TEM-Aufnahmen von Synthesevariationen der NPOSNPs. Links: Standardansatz mit P123 anstelle von F127; Rechts: Standardansatz mit CTAB statt OTAC.

Es werden wiederum stäbchenförmige poröse Nanopartikel erhalten, die in diesem Fall eine Länge von etwa  $37\pm 5$  nm und eine Breite von  $17\pm 3$  nm aufweisen. Auch die Auswahl des ionischen Tensides scheint nicht auf OTAC limitiert zu sein. Auch mithilfe des etwas kürzerkettigen CTABs kann in Kombination mit dem Blockcopolymer F127 ein stäbchenförmiges poröses Produkt mit einer Länge von  $32\pm 5$  nm und einer Breite von  $17\pm 2$  nm erhalten werden. Allerdings kann auf das ionische SDA nicht verzichtet werden, wenn sich das Verhältnis von Länge und

Breite der Partikel nicht drastisch verändern soll. Eine Synthese mit ausschließlich F127 (siehe Abb. 39) ohne Beimischung eines ionischen Tensides liefert Partikel im Nanometermaßstab, was wiederum die Größenkontrolle mithilfe eines Blockcopolymers bestätigt, jedoch werden deutlich längere Organosilica-Stäbchen mit mehreren hundert Nanometer Länge und schmalen Durchmesser (30-40 nm) erhalten.

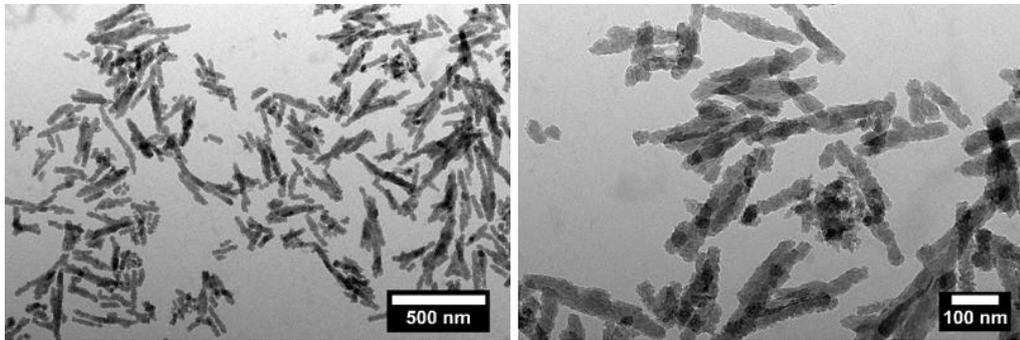


Abb. 39: TEM-Aufnahme stäbchenförmiger Organosilica-Nanopartikel, die ausschließlich mit F127 als SDA hergestellt wurden.

Außerdem wurde untersucht, ob durch Veränderung des OTAC-Anteils die Morphologie zu beeinflussen ist.<sup>[70]</sup> Die aus diesen Variationen resultierenden Proben werden ebenfalls mittels Transmissionselektronenmikroskopie betrachtet, die Aufnahmen sind in Abb. 40 zu finden. Dabei wird deutlich, dass das ionische Tensid das Wachstum der Partikel in der Längenrichtung limitiert und dass dazu auch geringere Mengen als beim Standardansatz ausreichend sind. Zudem scheinen die Partikel zunehmend sphärischere Morphologien aufzuweisen, wenn der OTAC-Anteil sinkt. Kugelförmige NPOSNPs, welche einen besseren Vergleich mit dem späteren auf NPSNPs basierenden Silica-Referenzsystem erleichtert hätten, da Einflüsse durch Form und Größe auf die Compositeigenschaften gleich gewesen wären, wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht erzielt.

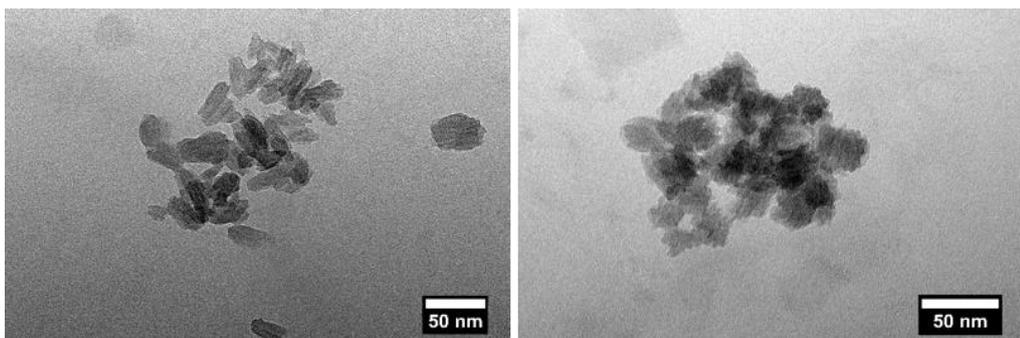


Abb. 40: TEM-Aufnahmen von NPOSNPs mit 0.5 Äq. (links) bzw. 0.25 Äq. OTAC (rechts) anstelle der üblicherweise verwendeten 0.63 Äq. des SDAs.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Zielvorgaben an die NPOSNPs erfüllt werden konnten. Die für die weiterführenden Experimente ausgewählten Partikel weisen einen hohen Modifikationsgrad an Biphenylen-Einheiten auf, welche zu  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen zu aromatischen Gastmolekülen fähig sind. Des Weiteren ist die für eine Beladung erforderliche hohe Porosität gegeben und es wurden wie beabsichtigt Partikel in einer Größe von etwa 40 nm synthetisiert. Diese sind stets stäbchenförmig, wobei das Verhältnis von Länge zu Breite gut reproduzierbar ist, sofern eine Kombination aus ionischem Tensid und Blockcopolymer der Reaktionsmischung hinzugefügt wird. Dass keine sphärischen NPOSNPs hergestellt werden konnten, scheint für den späteren Vergleich der Siliconkompositeigenschaften zunächst nachteilig zu sein, da Einflüsse aufgrund der Morphologie nicht ausgeschlossen werden können. Eine anisotrope Partikelform sowohl für die Anwendung als Füllstoff als auch als Biomaterial ist jedoch von Vorteil. Anisotrope Partikel können einer Rissbildung in Kompositen besser als sphärische Füllstoffe entgegenwirken, da sie bei mechanischer Beanspruchung an Rissflächen länger intakt bleiben als die Polymermatrix und dort verbrückend für einen Materialzusammenhalt sorgen können.<sup>[200]</sup> Ebenso wurde für anisotrope Partikel sowohl in verschiedenen simulierten Körperflüssigkeiten als auch bei Studien zur *in vivo* Degradation gezeigt, dass diese langsamer abgebaut werden und daher länger im Körper zirkulieren können als sphärische Partikel.<sup>[14,16,48]</sup>

#### **5.1.1.1 Optimierung der Entfernung strukturdirigierender Agentien**

Während der ersten Organosilica-Synthesen zeigte sich, dass nach einer Entfernung des SDAs mittels Calcination braune Pulver erhalten wurden, was auf eine unzureichende Entfernung des SDAs hindeutet. Dies deutet sich bereits bei Betrachtung der thermogravimetrischen Messergebnisse (siehe Abb. 41) der verwendeten SDAs an. Um eine Zerstörung der organischen Einheiten der NPOSNPs durch die hohen Temperaturen während der Calcination zu vermeiden, wurde eine Temperatur von 350 °C nicht überschritten. Bei diesen Temperaturen werden OTAC, CTAB und F127, welche erst bei noch höheren Temperaturen rückstandsfrei verbrennen, jedoch nicht komplett thermisch zersetzt.

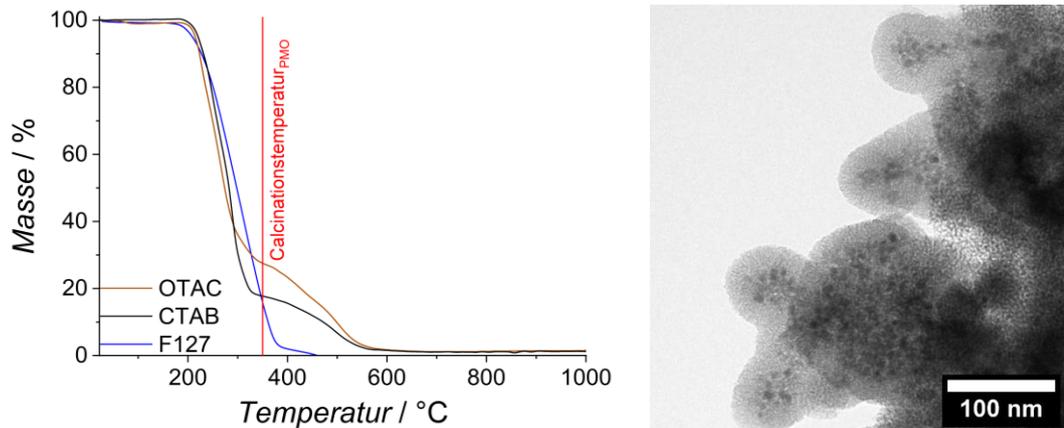


Abb. 41: Links: Thermogravimetrische Messung von OTAC, CTAB und F127. In rot markiert ist die Calcinationstemperatur von 350 °C der organosilica-haltigen Proben hervorgehoben. Rechts: TEM-Aufnahme von calcinierten NPOSNPs mit Kohlenstoffresten im Zentrum der Partikel aufgrund unzureichend entferntem SDA.

Eine Betrachtung der Proben mittels TEM zeigt, dass wie in Abb. 41 ersichtlich ist, im Inneren der Partikel kleinere Rückstände mit dunklerem Kontrast zu sehen sind. Aufgrund der im PMO enthaltenen Atomarten, der Farbe des Produktes sowie der Erkenntnis, dass diese Spezies lediglich im Zentrum der calcinierten Partikel, jedoch nicht am Rand auftreten, wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um Kohlenstoffreste handelt. Diese verbleiben aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Luftsauerstoff im Zentrum während der Calcination bzw. zu geringer Diffusion der Zersetzungsprodukte der SDAs im Zentrum und verließen den Porenraum nicht als gasförmige Kohlenstoffoxide.

In der Literatur wird dies öfter beschrieben, dass Kohlenstoffnanopartikel negative Einflüsse auf Zellen zur Folge haben können<sup>[201,202]</sup>, daher sollte die Entfernung der SDAs optimiert werden, um auf diese Weise die Biokompatibilität zu steigern. Dies wurde zunächst erprobt, indem langsamere Heizraten beim Calcinieren verwendet wurden. Dies hatte jedoch nicht den gewünschten Effekt. Daher wurde versucht, mittels Extraktion bereits einen Großteil des SDAs vor dem Calcinieren aus dem Material heraus zu spülen. Als Standardprozedur für PMOs wird in der Literatur eine Extraktion mit Ethanol und Salzsäure durchgeführt,<sup>[33,95]</sup> dies führte aber nur begrenzt zu einer Verringerung der SDA-Reste. Erst eine Variation des Extraktionsmediums hat einen deutlichen Effekt auf die Produktqualität. Wie effektiv das entsprechend verwendete Lösungsmittel für die SDA-Entfernung ist, kann unter Betrachtung der spezifischen Oberflächen sowie der Farbe des jeweiligen Produktes beurteilt werden. Die entsprechenden Resultate sind in Abb. 42 bzw. Tab. 10 zu finden.

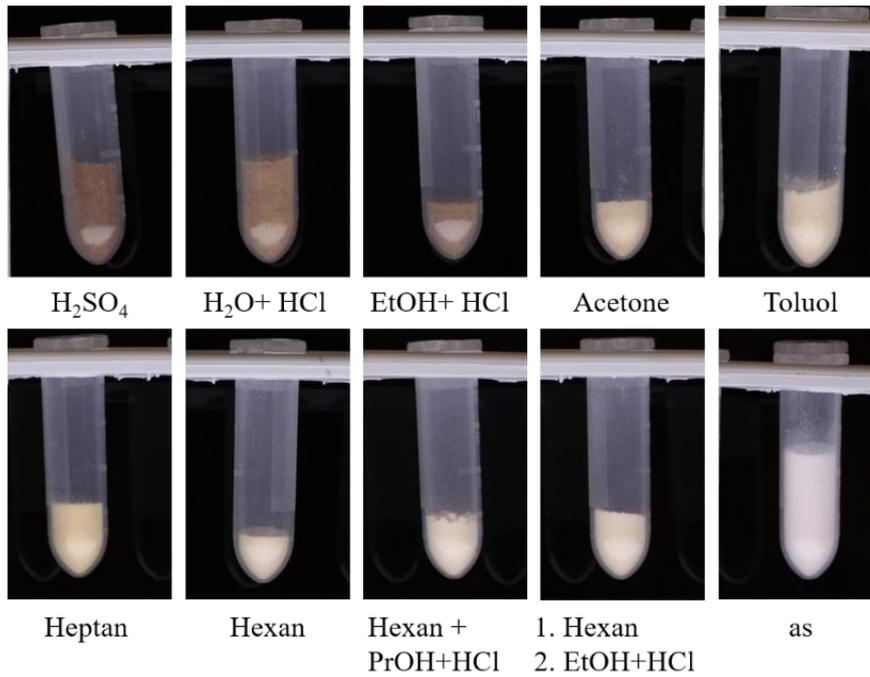


Abb. 42: NPOSNPs nach der Extraktion mit verschiedenen Lösungsmitteln und anschließender Calcination zur restlosen Entfernung des SDAs. Anhand der zurückbleibenden Kohlenstoffreste und der daraus resultierenden Farbe der Nanopartikel kann eine Beurteilung der Effektivität der Extraktion erfolgen. Das jeweils verwendete Extraktionsmedium ist unter der entsprechenden Abbildung aufgeführt. Zum Vergleich ist ebenfalls weißes, nicht calciniertes Organosilica (as; unten rechts) dargestellt.

Tab. 10: Spezifische Oberflächen verschiedener extrahierter NPOSNPs unter Verwendung variierender Extraktionsmedien. Grau hervorgehoben ist die für die weiteren Arbeiten ausgewählte Methode.

Nr.	Extraktionsmedium	extrahiert		calciniert	
		$A_{BET}/$ $m^2 \cdot g^{-1}$	$V_{Pore}/$ $cm^3 \cdot g^{-1}$	$A_{BET}/$ $m^2 \cdot g^{-1}$	$V_{Pore}/$ $cm^3 \cdot g^{-1}$
1	EtOH + HCl	630	1.2	660	1.2
2	Aceton	305	0.8	620	1.2
3	Toluol	480	1.1	600	1.2
4	$H_2O + HCl$	250	0.8	525	1.0
5	$H_2SO_4$ (5 M)	230	0.8	600	1.2
6A	Hexan	480	1.1	610	1.2
6B	1. Hexan/ 2. EtOH + HCl	630	1.2	640	1.3
7A	Hexan + 2-PrOH + HCl	600	1.2	670	1.3
7B	1. Hexan + 2-PrOH + HCl/ 2. EtOH + HCl	635	1.2	680	1.2
8A	Heptan + 2-PrOH + HCl	475	0.9	645	1.1
8B	1. Heptan + 2-PrOH + HCl/ 2. EtOH + HCl	630	1.2	680	1.2
–	as	–	–	625	1.2

Wenn lediglich eine Extraktion erfolgte, sind die resultierenden BET-Oberflächen für hydrophile Extraktionsmedien wie Wasser und Schwefelsäure deutlich geringer ( $250$  bzw.  $230 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) als für hydrophobe Lösungsmittel wie Toluol ( $480 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) oder Hexan ( $480 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Allerdings scheint eine Kombination aus hydrophobem Hexan bzw. Heptan mit den hydrophileren Zusätzen 2-PrOH und Salzsäure noch effektiver zu sein ( $600$  bzw.  $475 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Es wird zudem deutlich, dass eine zweistufige Extraktion die besten Resultate liefert ( $635$  bzw.  $630 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Die ermittelten BET-Oberflächen der calcinierten Proben sind, abgesehen von der zuvor mit Wasser extrahierten Probe, alle größer als  $600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Die Differenz der Werte zwischen extrahierter und calcinierter Probe fällt dabei umso geringer aus, je effektiver die Extraktionen waren. Anhand der Physisorptionsergebnisse, der Farbe des calcinierten Produktes sowie von IR-Untersuchungen wird die Extraktion 7B bestehend aus einer Extraktion mit Hexan, 2-PrOH und HCl sowie einer darauffolgenden Extraktion in EtOH und HCl als die effektivste Methode zur SDA-Entfernung ermittelt. Die IR-Spektren der zu dieser Vorgehensweise gehörigen Proben sind exemplarisch für die SDA-Entfernung in Abb. 43 dargestellt. Die den SDAs zuzuordnenden Schwingungsbanden sind dort grau hinterlegt und verdeutlichen durch deren Intensitätsverringering infolge der Extraktionen bzw. durch das Verschwinden der Banden nach der Calcination die Effektivität der SDA-Entfernung.

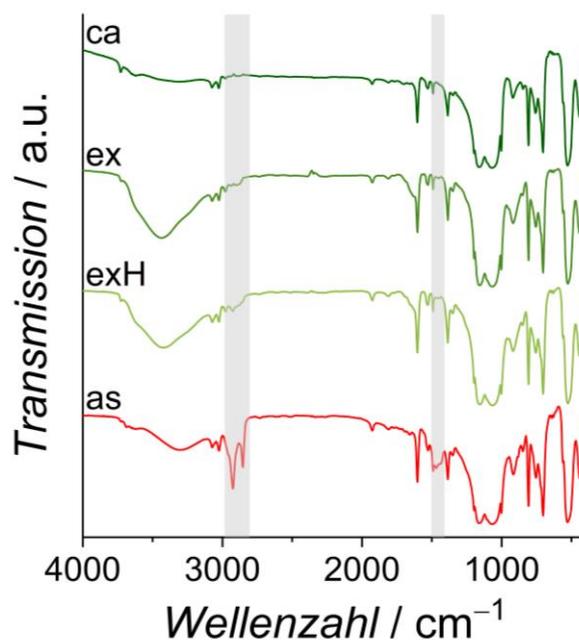


Abb. 43: Exemplarischer Vergleich der IR-Spektrum von NPOSNP, die unbehandelt (as; rot), mit Hexan + 2-PrOH + HCl extrahiert (exH; hellgrün) und anschließend in EtOH extrahiert (ex; grün) bzw. calciniert (ca; dunkelgrün) sind. Grau hinterlegt sind die Schwingungsbanden, die den SDAs zuzuordnen sind und im Verlauf der SDA-Entfernung an Intensität abnehmen bzw. verschwinden.

### 5.1.2 Nanoporöse Silica-Nanopartikel und deren Funktionalisierung

Als Produkt der NPSNP-Synthesen werden sphärische Nanopartikel mit einer Größe von  $41 \pm 4$  nm erhalten, was mittels TEM-Aufnahmen (Abb. 44 A+B) belegt werden kann. Der aus DLS-Untersuchungen ermittelte hydrodynamische Durchmesser ist mit etwa 50 nm etwas größer, was aufgrund der Hydrathülle den Erwartungen entspricht. Da es sich um ein literaturbekanntes Material handelt, wird an dieser Stelle auf die zugehörige Abbildung verzichtet, die Größenverteilung wird jedoch zu Vergleichszwecken mit den CSNPs im nächsten Abschnitt aufgeführt (siehe Abb. 49). Auch nach der Funktionalisierung mit Methoxyphenylgruppen liegen sphärische Nanopartikel mit unveränderter Größe und mittels TEM sichtbarer Porosität vor (siehe Abb. 44 C+D).

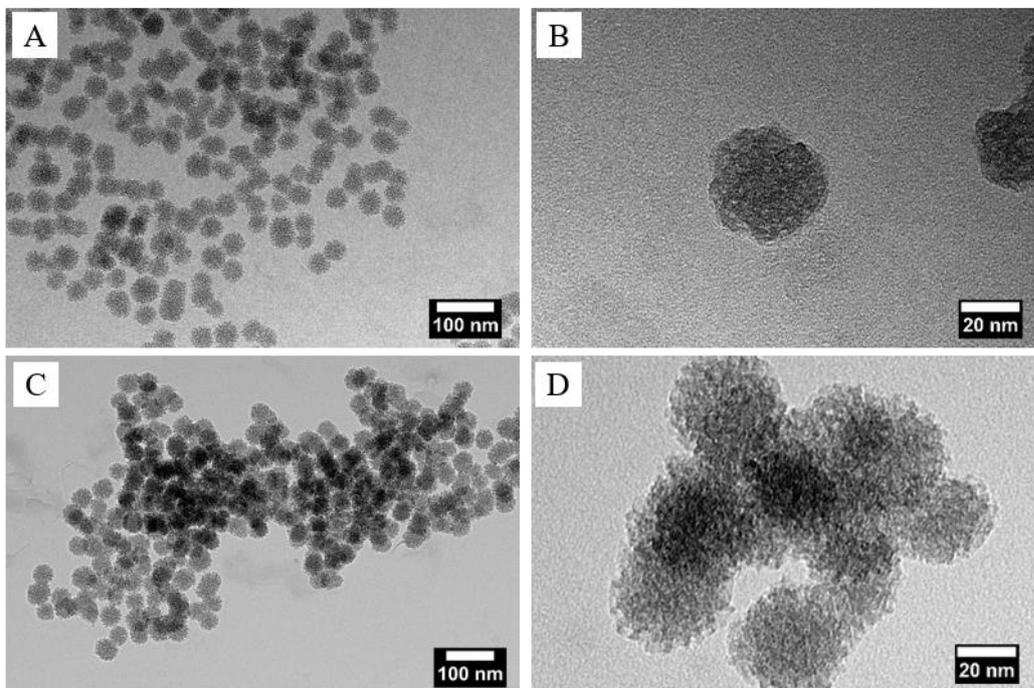


Abb. 44: TEM-Aufnahmen der NPSNPs inklusive der Nahaufnahme eines einzelnen Nanopartikels (A+B) sowie von NPSNP\_MeOPh (C+D).

Die hohe Porosität der NPSNPs wird mittels Physisorptionsmessungen (siehe Abb. 45), welche eine BET-Oberfläche von  $1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und ein Porenvolumen von  $0.9 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  liefern, belegt. Die zugehörige Typ IV-Isotherme mit H1-Hysterese sowie die Porenweitenverteilung mit einem Maximum für die Porenweite bei 3.2 nm sind in Abb. 45 dargestellt.

Infolge der Funktionalisierung mit Methoxyphenylgruppen, sinkt die BET-Oberfläche auf  $460 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und das Porenvolumen auf  $0.4 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , somit ist davon auszugehen, dass nicht nur die Partikeloberfläche, sondern auch das innenliegende Porensystem modifiziert wurde. Diese Annahme wird gestützt von der

verringerten Porenweite von nun 2.6 nm (siehe Abb. 45 rechts; violette Kurve). Die Verringerung der BET-Oberfläche, des Porenvolumens und der Porenweite beruht auf dem Platzbedarf der funktionellen Gruppen und wurde in diesem Ausmaß erwartet. Dennoch liegt noch immer ein poröses Material vor, welches sich potentiell als Freisetzungssystem einsetzen lässt.

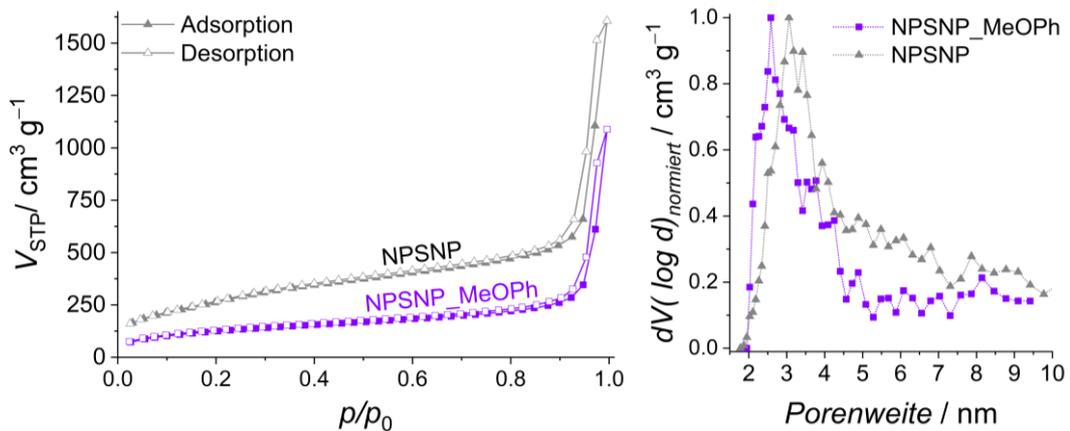


Abb. 45: Stickstoffphysisorptionsisothermen (links) und Porenweitenverteilungen (rechts) der NPSNPs (grau) und NPSNP\_MeOPh (violett).

Ebenfalls durchgeführt wurden pH-abhängige Zeta-Potentialmessungen, welche in Abb. 46 zu sehen sind. Der isoelektrische Punkt der NPSNPs liegt bei 2.5<sup>[65]</sup> und ab einem pH-Wert von etwa 6.5 unterschreitet das Zeta-Potential Werte von  $-30$  mV. Daher ist von stabilen Dispersionen auszugehen, was auf den abstoßenden Wechselwirkungen der negativ geladenen Oberflächensilanolgruppen beruht. Die Zeta-Potential-Messungen werden ebenfalls für den Nachweis einer erfolgreichen Modifizierung mit Methoxyphenylgruppen verwendet.

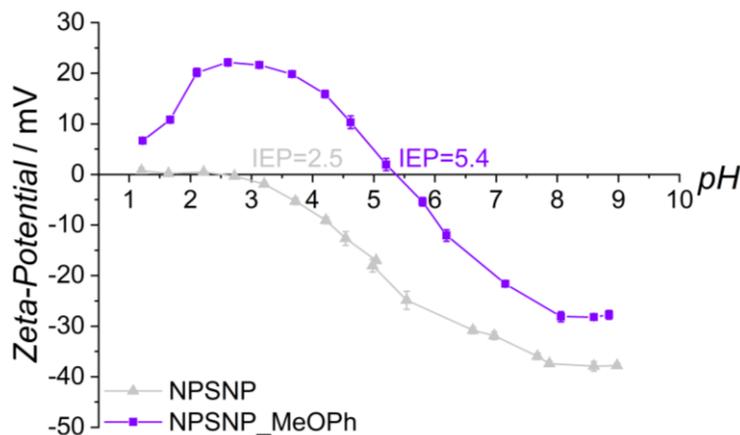


Abb. 46: pH-abhängige Zeta-Potentialmessungen von NPSNP (grau) und NPSNP\_MeOPh (violett).

Der Vergleich der Kurven zeigt, dass für NPSNP\_MeOPh für geringe pH-Werte mit bis zu 22 mV ein deutlich höheres Zeta-Potential vorliegt. Ebenso ist der isoelektrische Punkt zu 5.4 verschoben, bevor im basischen Bereich erneut ein

negatives Zeta-Potential erreicht wird, welches jedoch nur bis etwa  $-28$  mV reicht und damit über dem der unmodifizierten Partikel liegt. Folglich ist davon auszugehen, dass eine Modifikation erfolgt ist. Ein noch eindeutigerer Beweis für die erfolgreiche Modifizierung ist mittels IR-Spektroskopie möglich. Zusätzlich zu den Schwingungsbanden für Silanol- bzw. Siloxangruppen bei  $3639$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $1080$   $\text{cm}^{-1}$  und  $810$   $\text{cm}^{-1}$  der NPSNPs treten nach der Reaktion mit dem Methoxyphenylsilan Schwingungsbanden im Bereich von  $1649$   $\text{cm}^{-1}$  bis  $1325$   $\text{cm}^{-1}$  auf, welche C-C- bzw. C=C-Schwingungen des aromatischen Ringes zuzuordnen sind. Ebenso ersichtlich sind C-H-Schwingungsbanden bei  $2864$   $\text{cm}^{-1}$  und  $2937$   $\text{cm}^{-1}$  sowie eine Si-C-Bande bei  $528$   $\text{cm}^{-1}$ . Nicht ersichtlich sind C-O-C-Schwingungen, da die Signale der bei  $1140$  -  $1085$   $\text{cm}^{-1}$  schwingenden Ethergruppe<sup>[197]</sup> von der dominanten Siloxanbande überdeckt werden. Lediglich eine schwache Bande bei  $691$   $\text{cm}^{-1}$  könnte auf die C-O-C-Gruppe hindeuten. Die genaue Lage der Schwingungsbanden sowie die Zuordnungen zu den jeweiligen Bestandteilen des Material sind Abb. 47 bzw. Tab. 11 zu entnehmen.

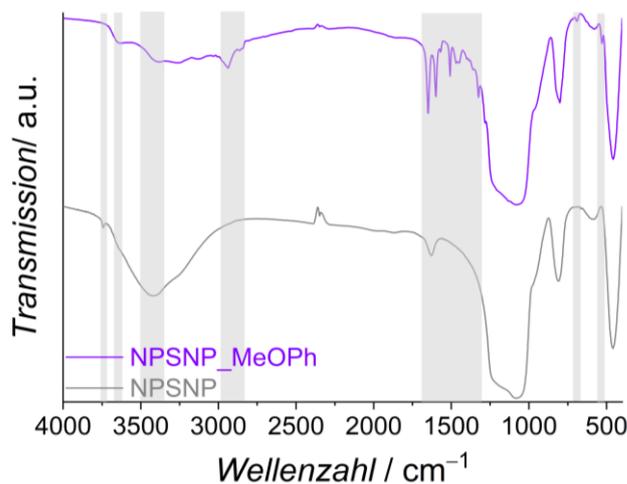


Abb. 47: Vergleich der IR-Spektren von NPSNP vor (grau) und nach (violett) der Modifizierung mit Methoxyphenylgruppen.

Nicht nur das Auftreten zusätzlicher Schwingungsbanden für NPSNP\_MeOPh, sondern auch die Abnahme der Intensität der Si-OH-Schwingungsbande bei  $3742$   $\text{cm}^{-1}$  sowie der OH-Schwingungsbande bei  $3400$   $\text{cm}^{-1}$  sind charakteristisch für eine post-synthetische Modifikation, da die Silanolgruppen als Anknüpfungspunkt für das entsprechende Silan dienen<sup>[80]</sup> und somit deren Anzahl während der Modifikation verringert wird, wodurch dann auch weniger Wasser adsorbiert.

Tab. 11: Vergleichende Auflistung der Schwingungsbanden von NPSNP und NPSNP\_MeOPh und Gegenüberstellung von Literaturdaten zur Zuordnung der Schwingungsarten.

Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Exp., NPSNP}} / \text{cm}^{-1}$	Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Exp., MeOPh-funkt.}} / \text{cm}^{-1}$	Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Lit.}} / \text{cm}^{-1}$	Schwingungsart	Lit.
3742	–	3743	$\nu(\text{S-OH})_{\text{isoliert}}$	[80]
–	3639	3636	$\nu(\text{Si-OH})$	[17]
3424	3400	3450 - 3330	$\nu(\text{O-H})_{\text{Wasser}}$	[197]
–	2937	2930	$\nu(\text{C-H})$	[11,197]
–	2864	2850	$\nu(\text{C-H})$	[197]
1631	1649	1653 - 1448	$\nu(\text{O-H})_{\text{Wasser}}$ bzw. $\nu(\text{C=C})$	[11]
–	1599	1653 - 1448	$\nu(\text{C=C})$	[11]
–	1508	1653 - 1448	$\nu(\text{C=C})$	[11]
–	1470	1653 - 1448	$\nu(\text{C=C})$	[11]
–	1449	1653 - 1448	$\nu(\text{C=C})$	[11]
–	1325	1389/1385	$\delta(\text{C-H})$	[17]
1074	1080	1076	$\nu(\text{Si-O})$	[199]
810	802	810/811	$\nu(\text{Si-O-Si})$	[198]
–	691	890 - 700	$\nu(\text{C-O-C})$	[197]
–	528	525	$\delta(\text{Si-C})$	[199]
459	460	442	$\nu(\text{Si-O})$	[198]

Zur Bestimmung des Anteils an organischen Gruppen werden thermogravimetrische Daten verwendet (siehe Abb. 48).

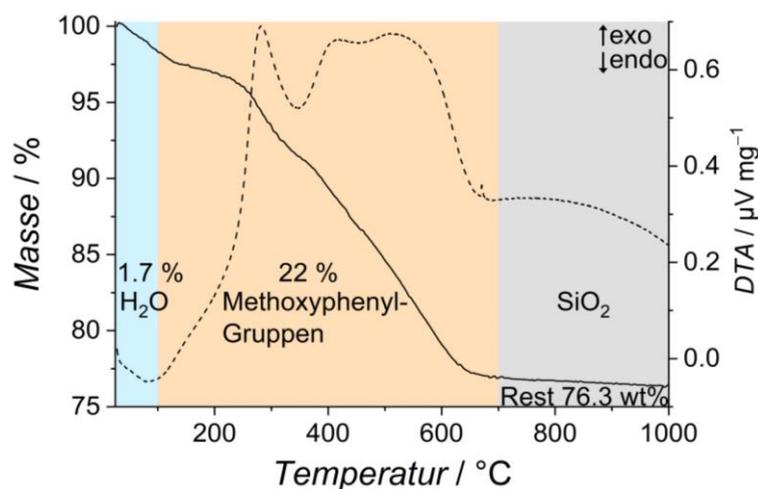


Abb. 48: Thermogravimetrische Messung von NPSNP\_MeOPh. Farblich gekennzeichnet sind die Temperaturbereiche, in denen adsorbierte Lösungsmittel verdampfen (blau), in denen die organischen Anteile in Kohlenstoffoxide überführt werden (orange) und jene, in denen nur noch die anorganischen Rückstände verbleiben (grau).

Der organische Anteil ergibt sich dabei unter Berücksichtigung des Anteils von adsorbiertem Wasser direkt aus dem Massenverlust, da vor der Modifikation ein ausschließlich anorganisches Material vorlag. Somit sind 22.4 wt% den Methoxyphenylgruppen zuzuschreiben.

Die vorliegenden Resultate sprechen für eine gelungene Reproduktion der Synthese von nanoporösen Silica-Nanopartikeln, da sie in ihren Eigenschaften u.a. mit Arbeiten von FULLRIEDE et al.<sup>[166]</sup>, NEUMANN et al.<sup>[85]</sup> oder T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> übereinstimmen. Aufgrund der IR-spektroskopischen Charakterisierung, Zeta-Potential-Messungen und Physisorptionsuntersuchungen ist zudem von einer erfolgreichen Modifizierung der NPSNPs mit Methoxyphenylgruppen auszugehen.

### 5.1.3 Kern-Schale-Nanopartikel

Die zuvor beschriebenen NPSNPs dienen als Ausgangsmaterial für ein neuartiges Kern-Schale-System. Im Gegensatz zu bereits existierenden Kern-Schale-Nanopartikel weisen diese neben einer porösen Hülle auch einen porösen Kern auf. Dies ist in TEM-Aufnahmen ersichtlich (siehe Abb. 49).

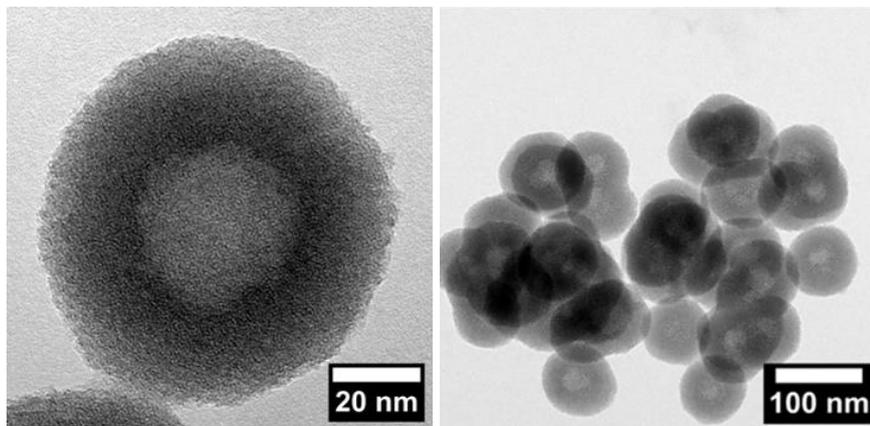


Abb. 49: TEM-Aufnahmen von Kern-Schale-Nanopartikeln mit porösem Silica-Kern und poröser Organosilica-Schale.

Diese zeigen neben der Porosität, dass es sich bei dem hergestellten Produkt CSNP um sphärische Nanopartikel mit einer Größe von  $81 \pm 5$  nm handelt, wobei eine Schichtdicke von etwa 20 nm des Organosilicas erhalten wird. Die Größe wird ebenfalls mittels DLS-Messungen bestätigt (Abb. 50; rechts). Der etwas größere Wert von etwa 110 nm beruht erneut auf der Hydrathülle. Des Weiteren zeigen die DLS-Untersuchungen, dass die CSNPs zur Agglomeration neigen, was auch mittels Transmissionselektronenmikroskopie ersichtlich ist (Abb. 49; rechts). Dies ist mithilfe von Zeta-Potential-Messungen zu erklären, die vergleichend zum Kernmaterial in Abb. 50 dargestellt sind.

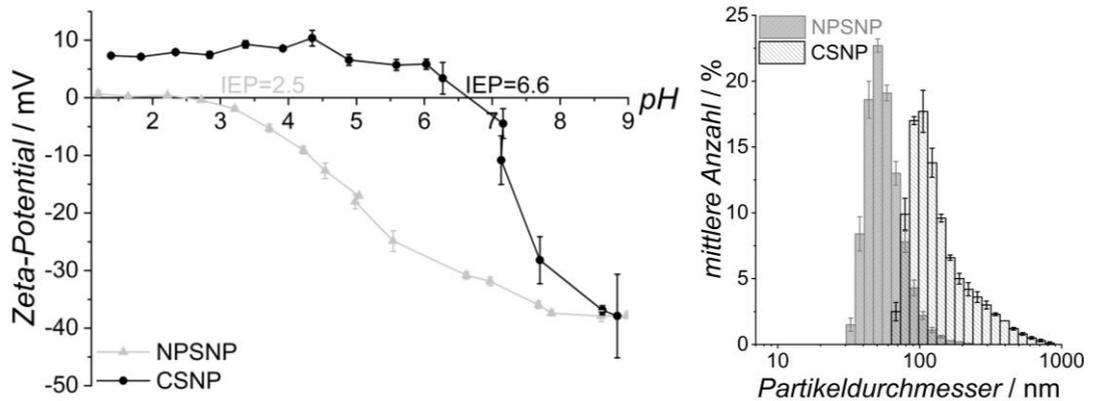


Abb. 50: Links: pH-abhängige Zeta-Potential-Kurve der CSNPs im Vergleich zu NPSNPs. Rechts: Resultate der DLS-Messung von CSNPs im Vergleich zum Kernmaterial NPSNP.

Da das Zeta-Potential bei neutralem pH-Wert  $-3$  mV beträgt, sind die abstoßenden Wechselwirkungen der Oberflächensilanolgruppen der CSNPs nicht stark genug, um stabile Dispersionen zu erhalten. Erst ab einem pH-Wert von 8 unterschreitet das Zeta-Potential  $-30$  mV, wodurch stabile Dispersionen erhalten werden. Jedoch ist auch zu bedenken, dass Silica-Materialien unter basischen Bedingungen degradieren. Ursächlich für das geringe Zeta-Potential über einen weiten pH-Bereich ist, dass die relative Anzahl der Oberflächensilanolgruppen beim Organosilica der CSNP-Hülle im Vergleich zu reinem Silica aufgrund des hohen organischen Anteils verringert ist und daher auch weniger repulsive Wechselwirkungen auftreten. Somit deuten die Zeta-Potential-Messungen zudem aufgrund der Verschiebung des isoelektrischen Punktes von 2.5 zu 6.6 die erfolgreiche Umhüllung der NPSNPs mit Organosilica an.

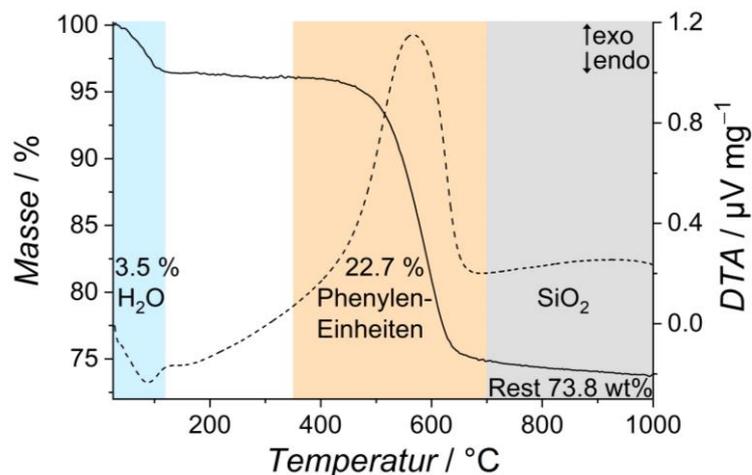


Abb. 51: Thermogravimetrische Messung von CSNP<sub>ca</sub>. Farblich hervorgehoben sind das Verdampfen adsorbierter Lösungsmittel (H<sub>2</sub>O; blau) und die thermische Zersetzung der organischen Einheiten (orange). Als Rückstand verbleibt Siliciumdioxid (grau).

Der organische Anteil wurde mittels Thermogravimetrie (siehe Abb. 51) ermittelt und beträgt etwa 22.7 wt%. Des Weiteren sind Massenverluste aufgrund adsorbierter Lösungsmittelreste von 3.5 wt% erkennbar. Die Restmasse ist mit 73.8 wt% höher

als jene der reinen NPOSNPs, was aufgrund des höheren anorganischen Teils in Form des Silica-Kerns erwartet wurde.

Dass es sich bei den organischen Bestandteilen um die im Präkursor eingesetzten Phenylen-Einheiten handelt und dass diese infolge der Aufarbeitungsschritte (u.a. Calcination) nicht zerstört wurden, kann mittels IR-Spektroskopie nachgewiesen werden (siehe Tab. 12). Entsprechende Spektren für die CSNPs und vergleichend dazu des Ausgangsmaterials NPSNP sind in Abb. 52 zu finden.

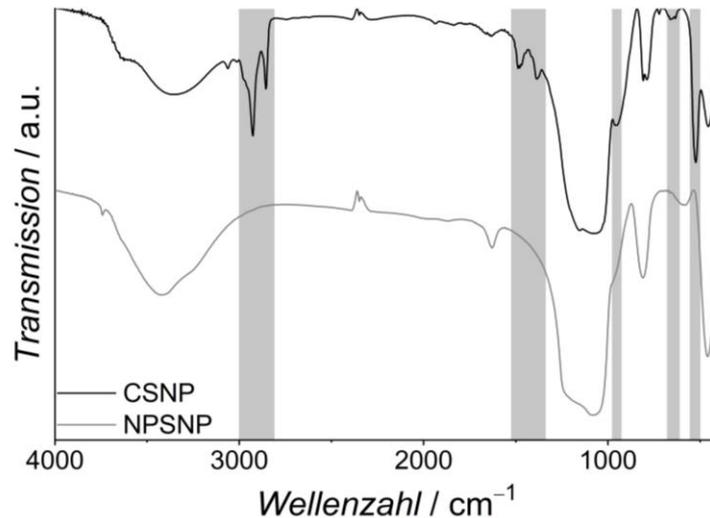


Abb. 52: Vergleich der IR-Spektren von NPSNPs und CSNPs. Nach der Umhüllung mit Organosilica auftretende Banden sind grau hinterlegt.

Tab. 12: IR-Schwingungsbanden von CSNP inklusive literaturbekannten Vergleichswerten und Art der Schwingung.

Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Exp.}} / \text{cm}^{-1}$	Wellenzahl $\tilde{\nu}_{\text{Lit.}} / \text{cm}^{-1}$	Schwingungsart	Lit.
3631	3621	$\nu(\text{Si-OH})$	[17]
3357	3450 - 33300	$\nu(\text{O-H})_{\text{Wasser}}$	[197]
2932	2930	$\nu(\text{C-H})_{\text{SDA}}$	[197]
2858	2850	$\nu(\text{C-H})_{\text{SDA}}$	[197]
1636	1635	$\nu(\text{C=C})$	[198]
1486	1491	$\nu(\text{C-C})$	[198]
1386	1389/1385	$\delta(\text{C-H})$	[198]
1159	1158/1160	$\nu(\text{Si-O-Si})$	[17,198]
1065	1076	$\nu(\text{Si-O})$ oder $\nu(\text{Si-Ph-Si})$	[199]
812	810/811	$\nu(\text{Si-O-Si})$	[17,198]
788	758/783	$\delta(\text{Ring})$	[17,198]
660	663	$\nu(\text{Si-O-Si})$	[17]
518	517	$\delta(\text{Si-C})$	[198,199]
462	442	$\nu(\text{Si-O})$	[198]

Die für die spätere Anwendung wichtige und in TEM-Aufnahmen bereits ersichtliche Porosität wurde mittels Physisorption noch genauer charakterisiert, die resultierende Isotherme ist in Abb. 53 dargestellt. Es ergab sich eine BET-Oberfläche von  $600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  sowie ein Porenvolumen von  $0.6 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ .

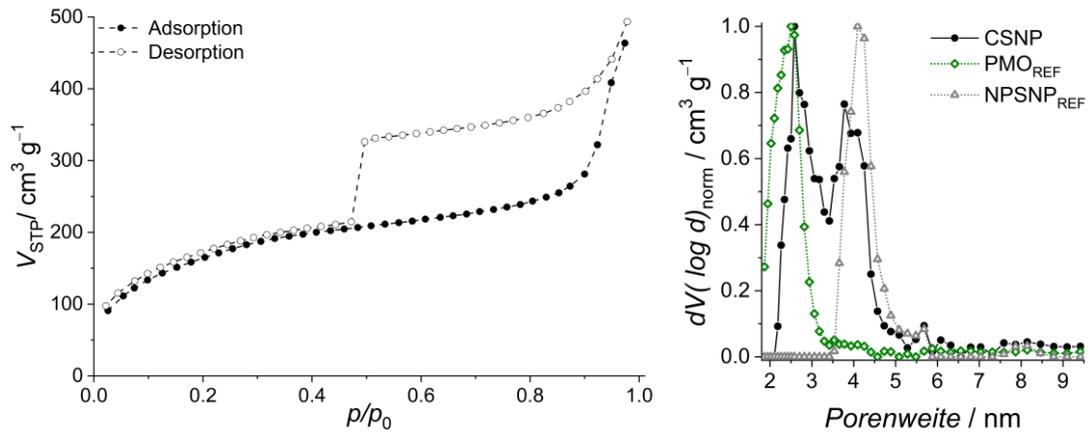


Abb. 53: Links: Stickstoffphysisorptionsisotherme der CSNPs. Rechts: bimodale Porenweitenverteilung der CSNPs (schwarz). Zu Vergleichszwecken sind die entsprechenden Kurven für reine Kerne (NPSNP<sub>REF</sub>; grau) und reines Hüllenmaterial (PMO<sub>REF</sub>; grün) gezeigt.

Ebenfalls charakteristisch für dieses Material ist eine bimodale Porenweitenverteilung (Abb. 53; rechts), wobei jedes Maximum einem Material des Kern-Schale-Materials zuzuordnen ist. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Porenweite von 3.8 nm dem Silica-Kern und die Porenweite von 2.6 nm der Organosilica-Hülle zuzuordnen ist. Diese Annahme beruht auf dem Vergleich der Porenweitenverteilung von CSNP mit der der NPSNPs, dem Ausgangsmaterial der CSNP-Synthese. Die geringe Erhöhung der Porenweite wird auf Auflösungen des Silicamaterials während der unter basischen Bedingungen stattfindenden Umhüllung mit Organosilica zurückgeführt. Zudem wird diese Hypothese durch Ergebnisse von Referenzmaterialien unterstützt. Als Referenzmaterialien dienen NPSNPs, welche für die Synthesedauer der CSNPs in der entsprechenden Reaktionslösung unter gleichen Bedingungen gelagert wurden (im Folgenden NPSNP<sub>REF</sub> genannt) sowie Organosilica, welches hergestellt wurde, indem die CSNP-Synthese ohne NPSNPs durchgeführt wurde (im Folgenden als PMO<sub>REF</sub> bezeichnet). Die resultierenden Porenweitenverteilungen sind ebenfalls in Abb. 53 aufgeführt, die Isothermen der Referenzmaterialien sind im Anhang in Abb. 121 zu finden.

Ebenfalls charakteristisch für dieses Kern-Schale System ist die Stufe im Desorptionszweig der Hysterese bei  $p/p_0 = 0.47$ , was im Relativdruckbereich kavitätsinduzierter Desorption von 0.4 - 0.5<sup>[171]</sup> liegt, sowie nicht schließende Adsorptions- und Desorptionszweige. Dies wurde mittels Hysteresen-Scan genauer

untersucht, um zu ermitteln, ob dieser Effekt die Folge eines „*pore blockings*“ ist oder aufgrund von Kavitäten entsteht. Die resultierenden Kurven sind in Abb. 120 im Anhang (siehe Abschnitt A1.4) zu sehen. Aufgrund des Verlaufes der Kurven sowie unter Zuhilfenahme von Literaturdaten<sup>[31]</sup> ist anzunehmen, dass in diesem Fall tintenfassförmige Poren mit einem Porenhals  $< 4 \text{ nm}$ <sup>[172,175]</sup> vorliegen. In diesen Poren werden spontan Gasblasen gebildet, worauf eine plötzliche Porenentleerung folgt, was den drastischen Abfall im Desorptionszweig zur Folge hat.<sup>[168]</sup> Dieser Abfall ist in allen Desorptionszweigen des Hysteresenscans in Form verschränkter Scanschleifen ersichtlich; somit liegt eine kavitätsinduzierte Verdampfung vor. Es ist anzunehmen, dass die tintenfassförmigen Poren an der Grenzschicht zwischen Organosilica-Hülle und Silica-Kern ausgebildet werden. Zum einen sind die Poren im Silica-Part größer als die Poren in der Hülle, zum anderen ist aber auch mit größeren Hohlräumen an der Materialgrenze zu rechnen. Die entstehen einerseits durch Auflösungs Vorgänge während der basischen Synthese, andererseits aber auch durch unvollständige Anknüpfung des Organosilica-Präkursors an die Silanolgruppen des Kerns. Durch das Auftreten des kavitätsbestimmten Desorptionsverhaltens wird belegt, dass der Porenraum im Kern von außen zugänglich ist, da andernfalls keine tintenfassförmigen Poren zustande kommen würden.<sup>[174]</sup> Des Weiteren erfolgte eine Charakterisierung in Bezug auf die Oberflächenpolarität mittels Wasserdampfsorption, welche die in Abb. 54 aufgeführte Kurve lieferte.

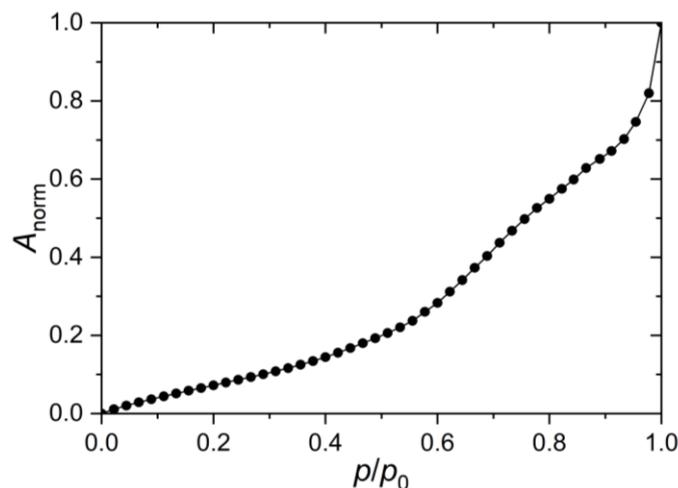


Abb. 54: Aus Wasserdampfsorptionsuntersuchung erhaltene Kurve für CSNPs.

Damit können der deutlich hydrophobere Charakter sowie der einzigartige Aufbau des Materials belegt werden. Im Gegensatz zu in der Literatur von MIETNER et al.<sup>[93]</sup> und THOMMES et al.<sup>[203]</sup> vorgestellten Kurven für reine Silica- bzw. Organosilica-

Materialien zeigen die CSNPs keinen steilen Anstieg, sondern eine stetig zunehmende Adsorption von Wasser mit einem Wendepunkt bei einem Relativdruck von etwa 0,6, woraufhin die Kurve mit größerer Steigung ansteigt. Dies deutet an, dass die Adsorption in zwei Stufen erfolgt. Zunächst findet eine langsame Adsorption aufgrund der geringeren Affinität des Wassers zum Organosilica statt, was für Phenylen-PMO ähnlich in der Literatur bereits beschrieben wurde.<sup>[93,178]</sup> Anschließend ist eine steilere Adsorption festzustellen, sobald der hydrophile Kern erreicht wird, bis letztendlich eine komplette Porenfüllung des Wassers im Porensystem erfolgt ist.

### 5.1.3.1 Einflüsse verschiedener Kernmaterialien

Im Verlauf der Arbeit ergaben sich zunächst Probleme bezüglich der Reproduzierbarkeit der zuvor beschriebenen CSNPs. Zwar wurden immer sphärische Systeme erhalten, jedoch weicht die Partikelgröße bei den in Abb. 55 gezeigten Nanopartikeln mit etwa 160 nm deutlich von 80 nm ab, da eine deutlich dickere Schale von etwa 60 nm die Kerne umhüllt. Ebenso traten noch größere Partikel von annähernd einem halben Mikrometer Dicke mit zahlreichen Kernen im Zentrum auf.

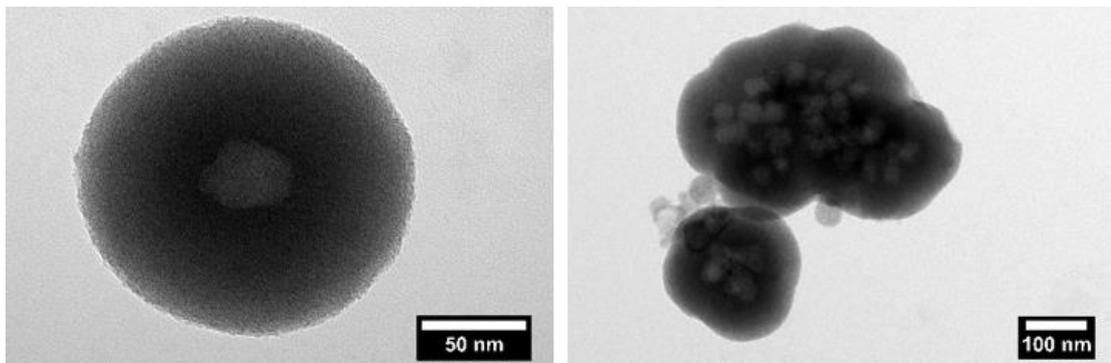


Abb. 55: TEM-Aufnahmen von CSNPs mit einem Durchmesser von 160 nm (links) bzw. 500 nm mit vielen Kernen pro Partikel (rechts), welche mittels frisch calcinierter NPSNPs synthetisiert worden sind.

Als Ursache wird die Anzahl der Silanolgruppen auf dem Kernmaterial vermutet, da die in der vorherigen Abbildung gezeigten CSNPs mit frisch calcinierten NPSNPs gewonnen wurden. Im Gegensatz dazu enthalten die 80 nm großen CSNPs Kerne, die mehrere Monate unter üblichen Laborbedingungen gelagert wurden, also mit Wassermolekülen in der Umgebung Oberflächensilanolgruppen bilden konnten.<sup>[76]</sup> Da infolge der hohen Temperaturen während der Calcination die Oberflächensilanolgruppen zu Siloxangruppen umgewandelt werden und sich folglich deren Anzahl verringert,<sup>[64,65,79]</sup> ist anzunehmen, dass die Silanolgruppen wesentlich am Reaktionsverlauf teilnehmen. Es wird vermutet, dass diese als

Ankerpunkte für den Organosilica-Präkursor dienen<sup>[80]</sup> und daher essentiell für das beginnende Schalenwachstum sind. Gleichzeitig werden die repulsiven Wechselwirkungen zwischen den negativ geladenen Silanolgruppen in Lösung für die Stabilität der Dispersion der Partikel benötigt.

Um diese Annahme zu belegen, wurde sowohl auf die Calcination verzichtet und stattdessen eine Extraktion zur SDA-Entfernung durchgeführt (NPSNP\_ex) als auch eine Vorbehandlung von calcinierten NPSNPs (NPSNP\_v), mit dem Ziel reaktive Oberflächensilanolgruppen zu erzeugen, durchgeführt. Die resultierenden Silica-Nanopartikel zeigen in IR-Spektren (siehe Abb. 56) eine höhere Intensität der Bande für O-H-Schwingungen von Wasser<sup>[76]</sup> bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  im Falle der vorbehandelten und extrahierten Partikel im Vergleich zu calcinierten NPSNPs, was auf eine hydrophilere Umgebung und folglich auf mehr Silanolgruppen hindeutet, an denen Wasser adsorbieren kann. Des Weiteren liegen isolierte Silanolgruppen<sup>[64,65,80]</sup> repräsentiert durch die Schwingungsbande bei  $3740\text{ cm}^{-1}$  nur bei der calcinierten Probe vor, wohingegen bei den anderen beiden Proben Schwingungsbanden bei  $956\text{ cm}^{-1}$  gemessen werden, welche nach WARRING et al.<sup>[76]</sup> vicinalen Silanolgruppen, die untereinander Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, zuzuordnen sind. Alle weiteren Banden, abgesehen von der Siloxanschwingungsbande bei  $1080\text{ cm}^{-1}$ , nehmen im Vergleich zur calcinierten Probe ebenfalls an Intensität zu, somit ist insgesamt davon auszugehen, dass eine Extraktion dem Verlust von Silanolgruppen vorbeugt bzw. die Vorbehandlung mit Ammoniak und Wasserstoffperoxid neue reaktive Silanolgruppen erzeugt.

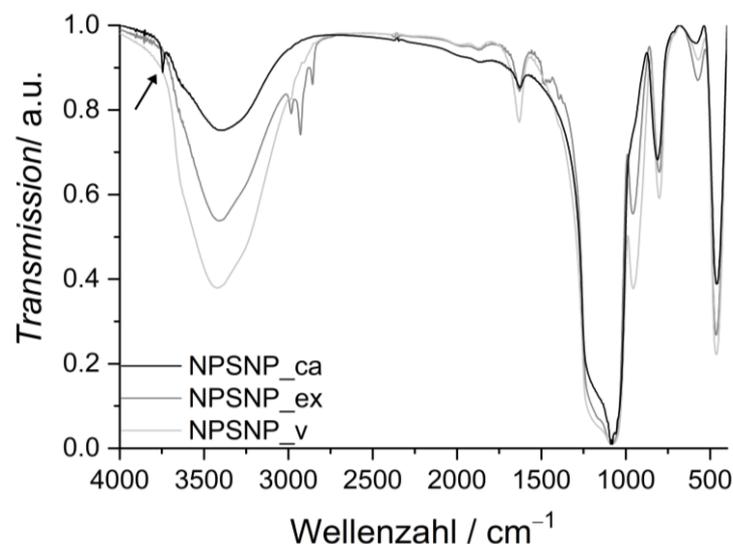


Abb. 56: Vergleich von IR-Spektren von calcinierten, extrahierten und vorbehandelten NPSNPs. Mit einem Pfeil gekennzeichnet ist die Schwingungsbande isolierter Silanolgruppen. Die zusätzlichen Schwingungsbanden der extrahierten Probe sind C-H-Schwingungen des unzureichend entfernten SDAs.

Unter Verwendung der extrahierten und vorbehandelten Kerne, werden die in Abb. 57 aufgeführten CSNPs erhalten. Wie zu erkennen ist, wurden wiederum in beiden Fällen CSNPs mit einer Größe von etwa 80 nm erhalten, demnach ist eine reproduzierbare Partikelgröße auf zeiteffiziente Art und Weise mittels beider Kerntypen zu erhalten.

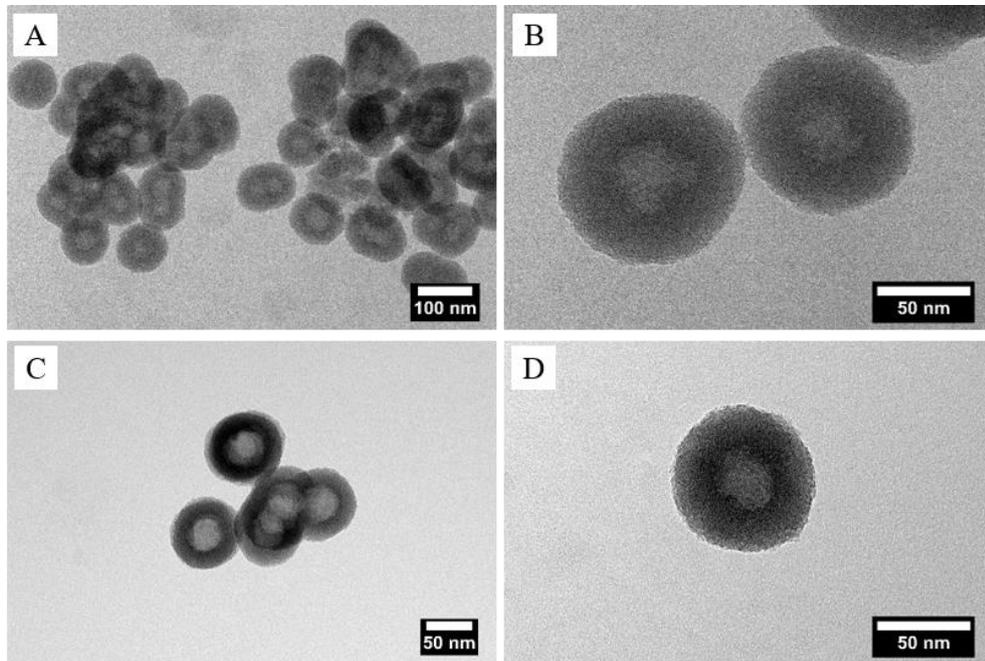


Abb. 57: TEM-Aufnahmen von CSNPs, die mittels vorbehandelter NPSNP\_v (A+B) bzw. extrahierter NPSNP\_ex (C+D) hergestellt worden sind.

Dabei ist allerdings die Wahl von NPSNP\_ex zu empfehlen. Dies ist einem Verlust der Porosität der CSNPs bei Verwendung von NPSNP\_v geschuldet ( $375 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ), wohingegen mit NPSNP\_ex BET-Oberflächen von  $725 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  erzielt werden können.

### 5.1.3.2 Beladung des Kerns vor dem Schalenwachstum

Um lange Diffusionswege der hydrophileren Substanz während einer post-synthetischen Beladung mit Farb- oder Wirkstoffen zu vermeiden, sind für die CSNP-Synthese auch mit Methylenblau beladene NPSNPs (NPSNP\_MB) als Ausgangssubstanz verwendet worden. Da davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Substanz innerhalb des Porensystems während der Extraktion hinausgespült wird, welche nötig ist, um das CTAB aus den Poren der Schale zu entfernen, wurden ebenfalls NPSNP\_MB verwendet, bei denen durch Vorbehandlung die Poren nach außen hin blockiert wurden. Dieses sogenannte „Capping“ erfolgte mittels 1,3-Di-*n*-octyltetramethyldisilazan nach einer Vorschrift von EHLERT et al.<sup>[195]</sup> über

die Gasphase. Sowohl während des Schalenwachstums als auch während der darauffolgenden Extraktion wurde ein Großteil des Farbstoffes aus den Partikeln herausgespült, wobei bei den Partikeln mit *Capping* weniger Farbstoff verloren ging. Dies ist an der Farbänderung bzw. dem Verblässung des Farbtones der CSNPs zu erkennen (siehe Abb. 58).

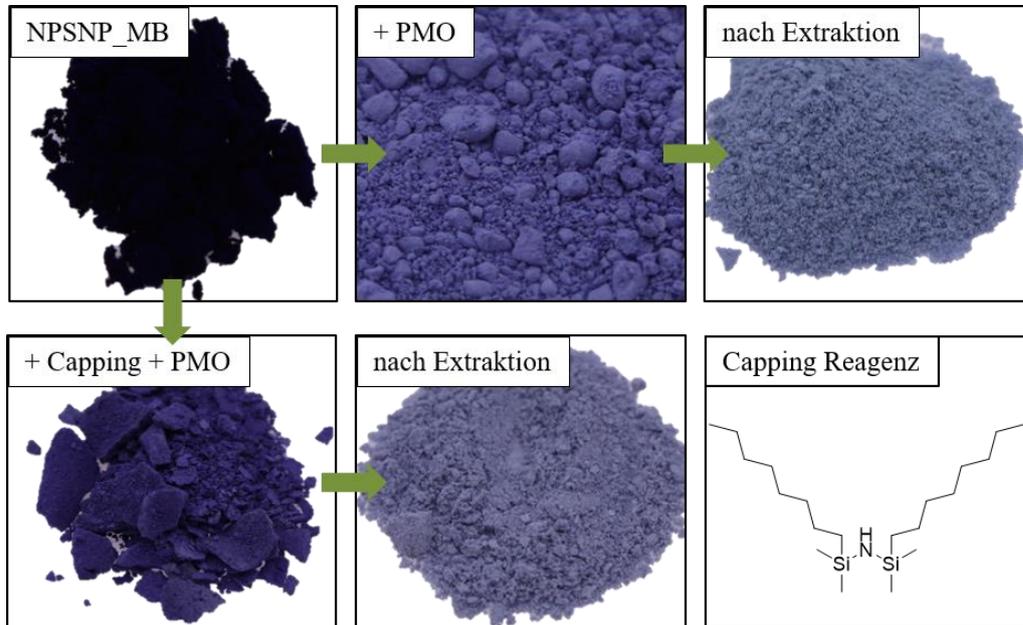


Abb. 58: Fotografien der mit Methylenblau beladenen NPSNPs (oben links; dunkelblau) sowie Nanopartikeln nach dem Schalenwachstum von Organosilica (blass blau-violett). Es sind NPSNP\_MB-Partikel mit *Capping* (unten links) und ohne *Capping* (oben Mitte) mit Organosilica umhüllt worden und anschließend zur SDA-Entfernung extrahiert worden. Unten mittig sind CSNPs mit *Capping* nach der Extraktion gezeigt, oben rechts jene ohne *Capping* nach der Extraktion. Unten rechts ist das *Capping*-Reagenz dargestellt.

Bei mit diesen Proben durchgeführten Freisetzungsexperimenten konnte kein Methylenblau in den Überständen nachgewiesen werden. Die trotzdem sehr blass vorhandene Blaufärbung beruht entweder auf in den Partikeln eingeschlossenen Farbstoffmolekülen, welche lediglich durch die Degradation des Materials freigegeben werden können, oder auf starken elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen negativ geladenen Silanolgruppen und positiv geladenen Methylenblaumolekülen, sodass geringe Restmengen an den Partikeln verbleiben und diese anfärben.

Zudem fällt bei Betrachtung von TEM-Aufnahmen (siehe Abb. 59) auf, dass bei Nutzung der NPSNP\_MB bzw. der mit dem *Capping*-Reagenz umhüllten NPSNP\_MB größere Nanopartikel als die zuvor beschriebenen 80 nm großen CSNPs erhalten werden. Für NPSNP\_MB als Ausgangssubstanz werden Partikel in einer Größenordnung von 380 - 400 nm mit teilweise mehreren Kernen pro Partikel und dadurch deutlich dickerer Schale von Organosilica erhalten. Für die mit *Capping*-

Reagenz behandelten NPSNP\_MBs werden Partikel mit einer Größe von etwa 240 nm erhalten. Als Ursache wird die mangelhafte Dispergierbarkeit der Kernmaterialien angenommen. Aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen den negativ geladenen Silanolgruppen und positiv geladenem Methyleneblau stehen weniger negative Ladungen für repulsive Abstoßungen der Partikel zur Verfügung und diese agglomerieren, was zu vielfachen Kernen pro Partikel führt. Ähnliches tritt bei Nutzung des *Capping*-Reagenzes auf. Dieses reagiert mit Oberflächensilanolgruppen, wodurch zum einen deren Anzahl durch Ausbildung von Siloxangruppen verringert wird.<sup>[80]</sup> Zum anderen erzeugt das *Capping*-Reagenz eine hydrophobe Oberfläche, wodurch diese vorwiegend über schwache VAN-DER-WAALS-Kräfte interagieren können und sich ebenfalls nicht abstoßen. Dies behindert die Dispersion im wässrig-ethanolischen Medium des Organosilica-Schalenwachstums.

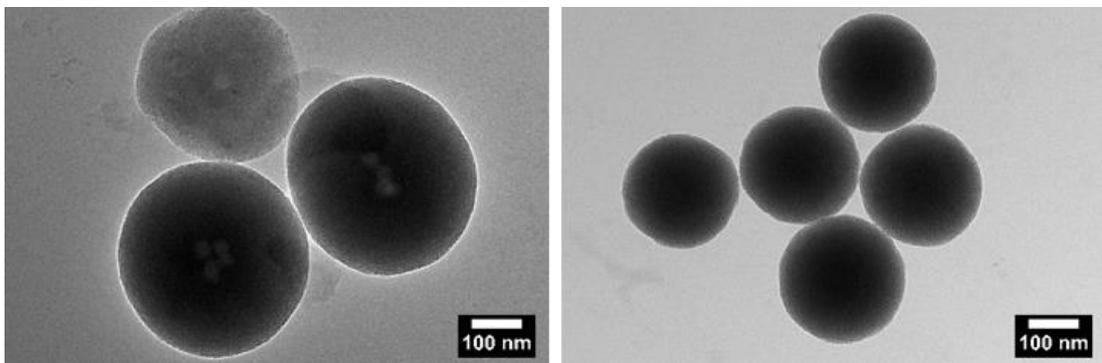


Abb. 59: TEM-Aufnahmen der aus CSNP-Synthesen resultierenden Partikel unter Verwendung von NPSNP\_MB (links) bzw. NPSNP\_MB + *Capping*-Reagenz (rechts) als Ausgangsmaterial.

Abschließend ist daher festzuhalten, dass eine Beladung vor dem Schalenwachstum ineffektiv für spätere Freisetzungen ist und zudem der Reproduzierbarkeit der Partikelgröße von CSNPs entgegenwirkt. Daher ist stets eine post-synthetische Beladung durchzuführen.

## 5.2 Herstellung und Charakterisierung der Siliconkomposite

Auf eine detaillierte Charakterisierung von Kompositen je nach Füllstoff mittels IR-Spektroskopie, Kontaktwinkelmessungen oder REM-Untersuchungen wird an dieser Stelle verzichtet, da die Materialeigenschaften durch die Hauptkomponente Silicon dominiert werden und variierende Füllstoffe und Füllstoffgehalte kaum einen Effekt bei diesen Methoden zeigen. Stattdessen soll an dieser Stelle eine Evaluation der Probenpräparation und Homogenität durch Vergleiche der Verarbeitbarkeit und Qualität der ausgehärteten Probe je nach Füllstoffanteil erfolgen. Des Weiteren

sollen die mechanischen Eigenschaften der erhaltenen Komposite diskutiert werden. Dies stellt den Schwerpunkt dieses Abschnitts dar und geschieht unter Zuhilfenahme von Kompressions- und Zugtests sowie rheologischen Untersuchungen. Insgesamt ist in diesem Kapitel zu bedenken, dass dem verwendeten Silicon bereits vom Hersteller eine unbekannte Menge an Silica-basierten Füllstoffen beigemischt worden ist. Die Menge lässt sich jedoch nicht mittels z.B. Thermogravimetrie (siehe Anhang Abb. 122) ermitteln, da weder die Art und Menge der von der WACKER CHEMIE AG verwendeten Silane noch die Form der Modifikation der vom Hersteller verwendeten Füllstoffe bekannt sind. Die folgenden Angaben zum Füllstoffanteil beziehen sich lediglich auf den zusätzlich beigemischten Gehalt der in dieser Arbeit verwendeten Partikel und entsprechen daher nicht der Gesamtmenge an Feststoff innerhalb des Komposits.

### 5.2.1 Evaluation von Verarbeitbarkeit und resultierender Probenhomogenität

Während der Präparation der Siliconkomposite sind aufgrund der Viskosität der unvernetzten Proben, deren makroskopischer Homogenität und der generellen Verarbeitbarkeit erste Erkenntnisse je nach Füllstoffart bzw. -menge bezüglich der Materialeigenschaften zu gewinnen. Dabei ist unabhängig von der Füllstoffart eine Erhöhung der Viskosität mit zunehmendem Füllstoffgehalt festzustellen,<sup>[21]</sup> was am Beispiel der NPOSNPs in Abb. 60 dargestellt ist. Bei niedrigen Füllstoffgehalten werden flüssige Mischungen (ähnlich der reinen Komponente A) bis hin zu zähflüssigen Mischungen erhalten, die jedoch makroskopisch homogen erscheinen und keine Verkrustungen am Boden des Mischgefäßes aufweisen.

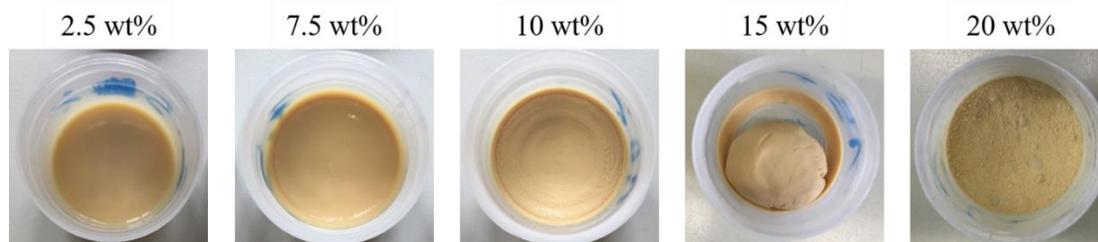


Abb. 60: Exemplarische Fotografien unvernetzter Siliconmischungen aus Komponente A und NPOSNPs mit steigendem Anteil an Nanopartikeln von links nach rechts. Erkennbar ist eine immer festere Probenmasse bis hin zur Verklumpung

Ab einem Gehalt von 15 wt% ändert sich dies und es wird deutlich, dass eine Abwandlung der Mischprozedur für größere Massenanteile an Nanopartikeln erforderlich ist, da ansonsten die in der Abbildung ersichtliche Ausbildung von Klumpen sowie Anhaftungen am Mischgefäß erfolgen. Vor der weiteren Verarbeitung muss dieser Klumpen in jedem Fall manuell mittels Spatel zerkleinert

werden, da nur so die Möglichkeit besteht, homogene Proben zu erzielen. Im Fall einer Probe mit 15 wt% Partikeln, welche nach der Standardprozedur präpariert wurde, war jedoch auch dies nicht zielführend, was bei Betrachtung der Abb. 61 anhand der makroskopisch sichtbaren Verklumpungen ersichtlich ist.

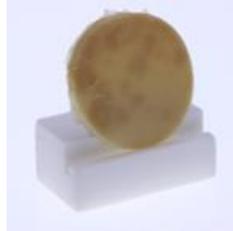


Abb. 61: Ausgehärtetes Siliconkomposit in Form eines Rheologieprüfkörpers mit einem Füllstoffgehalt von 15 wt% NPOSNP, welches mittels Standardprozedur hergestellt wurde.

Werden zu viele Nanopartikel (hier: 20 wt%) zu Komponente A gegeben, so ergibt sich eine Mischung aus Nanopartikeln mit kleinen Siliconklumpen (siehe Abb. 60 rechts), ein Komposit wird hier zunächst nicht erzielt.

Nach Beimischung von Komponente B und bei der Überführung der unvernetzten Proben vom Mischbecher in die Teflonform war ebenfalls die mit steigendem Massenanteil steigende Viskosität ersichtlich. Dies ist anhand von Abb. 62 erkennbar, welche bei einem geringen Füllstoffanteil Komposite mit fließendem Verhalten zeigt. Die Fließfähigkeit nimmt bis zu einem Anteil von 10 wt% ab. In einem Bereich von 10 wt% - 15 wt% weisen die Proben eine pastöse Konsistenz auf und bei Probenmischungen mit den größten Anteilen nahe dem zuvor schon erwähnten Limit für homogene Komposite ähnelt die Konsistenz der von Knetmasse. Insgesamt erfolgte die Beimischung der Komponente B problemlos, sofern nicht bei hohen Füllstoffanteilen nach Standardprozedur vorgegangen wurde.

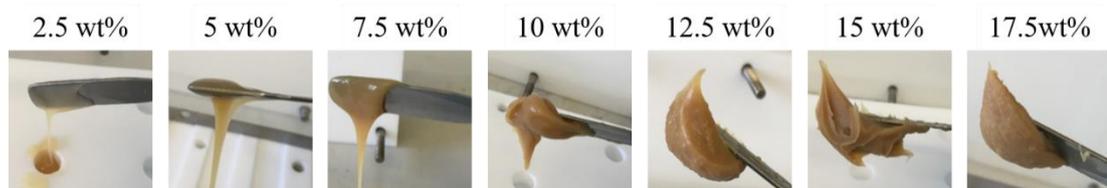


Abb. 62: Exemplarische Fotografien für unvernetzte Siliconkomposite bestehend aus Komponente A und B sowie einem von links nach rechts steigenden Anteil an Organosilica-Nanopartikeln. Es ist eine deutliche Viskositätssteigerung von zunächst fließenden Proben über Proben mit einer Konsistenz von Pasten bis hin zu Proben mit einer Konsistenz von Knetmasse festzustellen.

Bei dem größten verwendeten Anteil von 25 wt% wurde zwar eine makroskopisch homogen erscheinende Mischung erhalten, diese war jedoch eher feststoffartig und spröde und ließ sich nur schwer in Form bringen. Dies gelang nur, indem die feste

Masse in die Teflonform gedrückt und mittels Rakel glattgestrichen wurde (siehe Abb. 63).

Diese exemplarisch für Komposite mit Organosilica-Nanopartikeln vorgestellte Zunahme der Viskosität ist ebenso für alle anderen Typen von Nanopartikeln festzustellen, jedoch ergeben sich gerade für Komposite mit Silica-basierten Füllstoffe bereits bei geringeren Anteilen Schwierigkeiten bei der Mischbarkeit, sodass homogene Proben nur bis zu einem Anteil von 7.5 wt% bzw. 10 wt% erhalten werden.



Abb. 63: Unvernetztes Siliconkomposit mit einem Füllstoffanteil von 25 wt% NPOSNP. Rechts gezeigt ist die sehr feste in Stücken überführte Probenmasse, daneben zu sehen ist die mittels Spatel und Rakel in die Form gepresste Masse sowie links das mittels Rakel glattgestrichene Komposit.

Die Viskositätszunahme sowie die festgestellten Grenzen für die Herstellung homogener Probenkörper sind auf die innerhalb des Komposits wirkenden Kräfte zurückzuführen. Zwar wird die Formstabilität der Proben erst nach dem Aushärten durch die währenddessen ausgebildeten kovalenten Bindungen zwischen den verschiedenen Siliconkomponenten gewährleistet, welche später einen wesentlichen Beitrag zu den mechanischen Materialeigenschaften haben. Es wirken jedoch noch weitere Kräfte, die sich bereits in der unvernetzten Polymermischung bemerkbar machen. Polymerketten adsorbieren an Füllstoffpartikel bzw. an Agglomeraten dieser Partikel, wodurch bereits im unvernetzten Zustand eine Art Netzwerk ausgebildet wird, in welchem die Füllstoffe als Knotenpunkte dienen. Je nach Funktionalität der Füllstoffe sind unterschiedlich starke Interaktionen möglich. Dadurch ist zu erklären, warum das ermittelte Limit für die Mischbarkeit bei Silica-basierten Füllstoffen deutlich kleiner ist als bei den Organosilica-Nanopartikeln. Aufgrund des hohen Anteils organischer Brücken im Organosilica ist deren Anteil an Siloxan- und Silanolgruppen im Vergleich zu reinem Silica verringert, wodurch folglich auch weniger Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden können und stattdessen vermehrt schwache VAN-DER-WAALS-Kräfte auftreten. Letztere

ermöglichen bei mechanischer Beanspruchung, wie sie z.B. beim Mischen im SpeedMixer™ auftritt, ein leichteres Abgleiten der Polymerketten von den Knotenpunkten bzw. ein leichteres Aufbrechen eines gebildeten Partikelnetzwerkes und somit ist auch noch bei einem hohen Anteil an Organosilica eine gute Mischbarkeit gewährleistet.

Die resultierenden ausgehärteten Komposite sind exemplarisch anhand der Rheologieprüfkörper in Abb. 64 gezeigt.

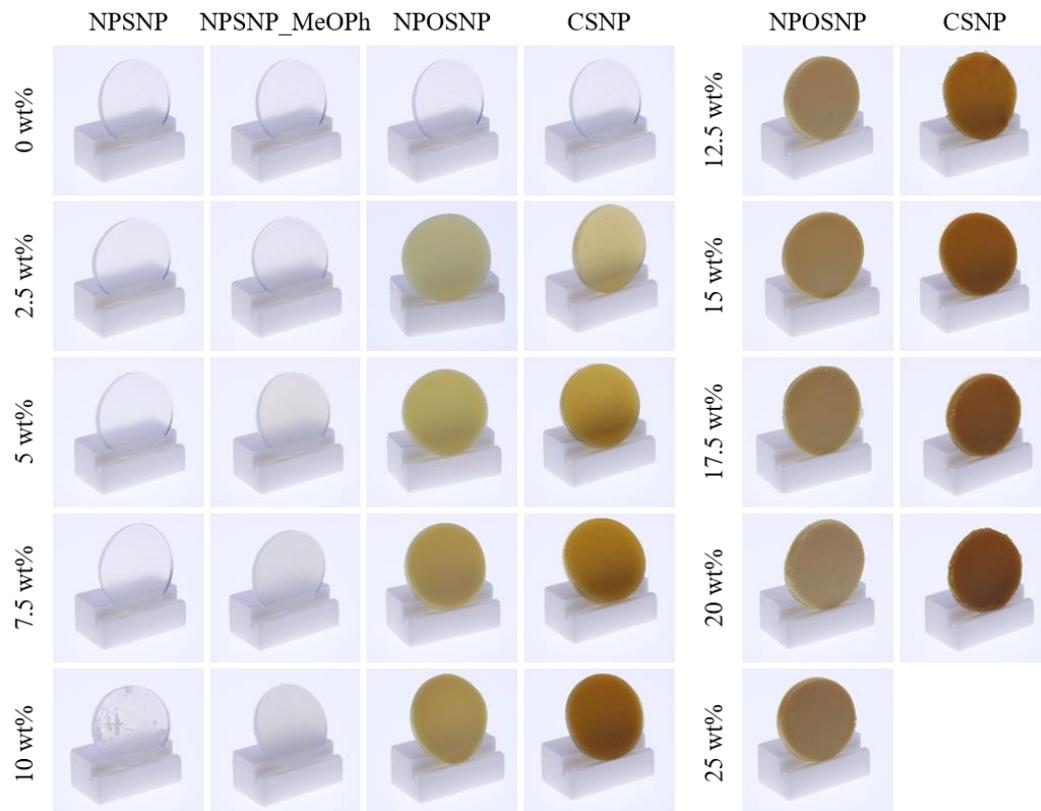


Abb. 64: Rheologieprüfkörper mit einem Durchmesser von 20 mm zur Verdeutlichung der Probenqualität der hergestellten Komposite mit vier verschiedenen Typen von Füllstoffen. Die linke Reihe zeigt die Komposite mit NPSNPs, direkt daneben dargestellt sind die Komposite mit NPSNP\_MeOPh. Danach folgen die Komposite mit Organosilica-Nanopartikeln, zunächst mit NPOSNPs, dann mit CSNPs; letzteres jeweils rechts). Der Füllstoffgehalt steigt jeweils von oben nach unten.

Insgesamt weisen alle gezeigten Proben eine makroskopische Homogenität und keine Luftblasen auf. Für Komposite mit Silica-basierten Füllstoffen wurden jeweils klare durchsichtige Proben erhalten, allerdings sind diese bei Verwendung von NPSNP\_MeOPh mit zunehmendem Anteil an Nanopartikeln deutlich trüber und weicher. Die abnehmende Transparenz beruht auf der zunehmenden Lichtstreuung aufgrund der erhöhten Partikelanzahl und tritt bei Gebrauch von NPSNP\_MeOPh im Vergleich zu NPSNPs deutlich ausgeprägter auf, da sich laut SUZUKI et al.<sup>[106,204]</sup> die Brechungsindices der Nanopartikel je nach Porosität unterscheiden und sich dies im

Verhältnis zum Brechungsindex der Siliconmatrix unterschiedlich auf die Durchlässigkeit für Licht auswirkt. Für den Brechungsindex von porösen Nanopartikeln nehmen SUZUKI et al.<sup>[106,204]</sup> einen geringeren Wert als für unporöse Partikel an und damit ist die Differenz zum Brechungsindex des Silicons geringer und die Komposite sind folglich vergleichsweise transparenter; Füllstoffe mit geringerer Porosität (hier: NPSNP\_MeOPh) resultieren in weniger transparenten Kompositen. Komposite mit NPSNPs wurden fester, wenn diese mehr Füllstoff enthalten und wiesen bei 10 wt% auch makroskopisch sichtbare Klumpen auf. Wurden Organosilica-Nanopartikel als Füllstoffe verwendet, so ergaben sich bereits bei geringsten Mengen beige-farbene Komposite, welche mit 2.5 wt% Füllstoff noch etwas durchsichtig waren, mit steigendem Feststoffgehalt hingegen mehr und mehr undurchsichtig und matt wurden. Der Farbton wurde dabei immer intensiver, wobei für NPOSNPs letztendlich noch immer beige-farbene Proben, für CSNPs hingegen braune Proben erhalten wurden. Dieser Farbeindruck ergibt sich, da aufgrund der zuvor beschriebenen Problematik der restlosen SDA-Entfernung Kohlenstoffreste im Material verblieben. Die Farbausprägung bzw. der zunehmende Verlust der Transparenz wird bei der Einarbeitung ins Silicon im Vergleich zum reinen Pulver noch intensiviert aufgrund von Lichtstreuung an den Füllstoffen.<sup>[204]</sup> Ebenfalls erkennbar ist ein ausgefranzter Rand bei Proben mit höherem Füllstoffgehalt, da diese Proben weniger flexibel sind und Abplatzungen beim Bergen der Proben aus den Teflonformen mittels Spatel resultieren können.

### **5.2.2 Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften der Siliconkomposite**

Um Aussagen zu mechanischen Eigenschaften, insbesondere zur Belastbarkeit bei mechanischer Beanspruchung sowie zur Flexibilität bzw. Festigkeit, treffen zu können, wurden die hergestellten Proben mittels verschiedener Methoden untersucht. Sowohl mit Druckprüfung als auch mittels Zugtests sollte zunächst ermittelt werden, wie die Komposite auf eine uniaxiale Beanspruchung reagieren, um daraus Erkenntnisse bezüglich Reorientierungen innerhalb des Materials und der mechanischen Stabilität zu erlangen. Dazu wurden unter Zuhilfenahme von Spannungs-Kompressions- bzw. Spannungs-Dehnungs-Kurven die maximalen Stauchungen bzw. Zugfestigkeiten und die Bruchdehnungen ermittelt. Ebenso wurde der E-Modul als charakteristische Größe der Komposite als Diskussionsgrundlage bestimmt. Obwohl die Messungen in Dreifachbestimmung erfolgten, wird für eine

bessere Übersicht im Folgenden immer exemplarisch eine Kurve pro Füllstoffanteil des entsprechenden Materials gezeigt.

Die Spannungs-Kompressions-Kurven der hergestellten Komposite, welche mittels Druckprüfung zylindrischer Probenkörper erhalten wurden, werden für die Füllung mit Silica-Nanopartikeln in Abb. 65 (NPSNP und NPSNP\_MeOPh) gezeigt, für die Verwendung von Organosilica als Füllstoff folgen die Resultate an späterer Stelle. Der Großteil der Proben weist zunächst einen linearen Bereich mit anschließendem steilen Anstieg auf; von diesem Verlauf abweichende Proben werden später diskutiert. Für NPSNPs als Füllstoff ist mit steigendem Füllstoffanteil eine erhöhte Steigung sowie eine verringerte maximale Stauchung festzustellen.

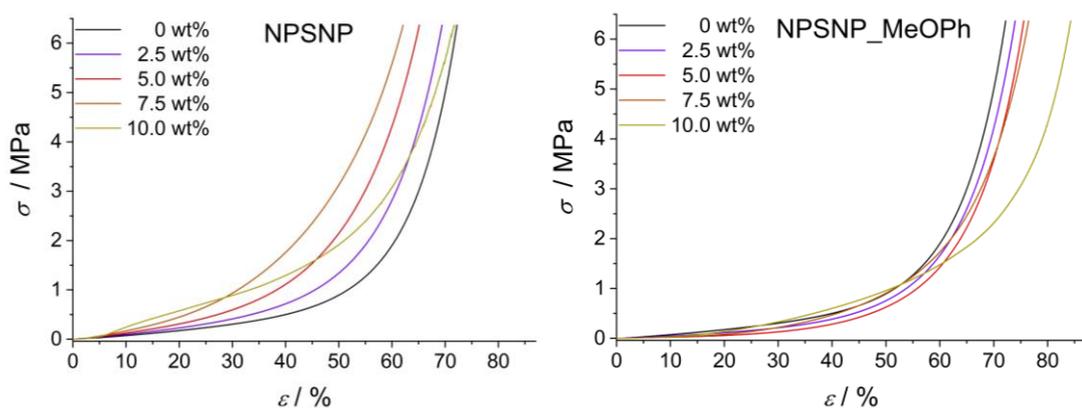


Abb. 65: Spannungs-Kompressions-Kurven von Kompositen mit steigendem Füllstoffgehalt für die Füllstoffarten NPSNP (links) und NPSNP\_MeOPh (rechts). Als Referenz dient jeweils die Probe ohne Füllstoff (schwarz). Die verschiedenen Gehalte sind farblich markiert in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%) bzw. ocker (10.0 wt%).

Dies wurde so erwartet und ist in der Literatur für ähnliche Komposite u.a. von SUZUKI et al.<sup>[106,204]</sup> analog beschrieben worden. Eine Ausnahme in Bezug auf die maximale Stauchung stellt die Probe mit 10.0 wt% Füllstoff dar. Diese ist stärker komprimierbar, hat also bei einer Last von 500 N (hier: 6.4 MPa) die geringste Resthöhe. Diese Probe weist zudem eine vom typischen Verlauf abweichende Kurvenform auf, da sie ab etwa 5 % Dehnung stärker ansteigt und eine Wölbung aufweist. Dies deutet auf einen größeren Materialwiderstand hin, was im Einklang mit den makroskopisch sichtbaren Klumpen ist. Die Klumpen führen zudem dazu, dass die Probenkörper aufgrund der Last teilweise zerbröselten, weshalb die gemessene maximale Stauchung weniger ein Resultat der Wechselwirkung zwischen Füllstoff und Polymer, sondern vielmehr die Folge der Inhomogenität bei hohem Füllstoffgehalt ist. Die Inhomogenität spiegelt sich auch in der deutlich höheren Standardabweichung von E-Modul und maximaler Stauchung für die 10.0 wt% Probe im Vergleich zu jenen mit einem Anteil von 0 - 7.5 wt% wider (Werte siehe

Tab. 13). Aus diesen Gründen wird die 10.0 wt%-Probe bei der Diskussion der Materialeigenschaften der Komposite mit NPSNPs nicht weiter berücksichtigt. Der beobachtete Anstieg der Steigung und folglich der mit zunehmender Füllstoffbeimischung steigende E-Modul machen deutlich, dass durch die NPSNPs eine Versteifung des Materials erfolgt; dies bietet einer einwirkenden Last mehr Widerstand und führt letztendlich dazu, dass die Proben weniger komprimierbar sind. Dieser Effekt beruht vor allem auf zwischen den Sauerstoffatomen der Polymerkette und den Oberflächensilanolgruppen der Füllstoff ausgebildeten starken Wasserstoffbrückenbindungen. Je mehr Partikel beigemischt werden, desto mehr Silanolgruppen stehen für Interaktionen zur Verfügung. Die Nanopartikel dienen durch diesen Verbund als zusätzliche Knotenpunkte und tragen zur mechanischen Stabilität des Materials bei.

Anders verhält es sich bei Verwendung von NPSNP\_MeOPh als Füllstoff. Hier ist ein gegenteiliger Trend zu beobachten. Die Steigung im linearen Bereich der Kurven scheint nahezu gleich zu sein, die Kurven sind dabei deutlich flacher als jene der zuvor diskutierten Proben. Die maximale Stauchung nimmt mit steigendem Füllstoffgehalt zu. Somit werden die Proben also zunehmend weicher. Dass die 10.0 wt%-Probe auch hier deutlich von den anderen Proben abweicht, ist wiederum darauf zurückzuführen, dass die Probe bei hoher Last makroskopisch zerstört wurde und in diesem Fall sogar dauerhaft deformiert und komprimiert vorlag (siehe Abb. 66 A).



Abb. 66: Exemplarische Fotografie einer nach der Druckprüfung makroskopisch zerstörten bzw. permanent deformierten Probe des Komposits mit 10.0 wt%-Probe mit NPSNP\_MeOPh (Aufsicht).

Zur Deutung der Ergebnisse für NPSNP\_MeOPh-Komposite ist zu bedenken, dass bei den NPSNP\_MeOPh die Silanolgruppen als Anknüpfungspunkte für die Modifikation dienen und daher anzunehmen ist, dass deren Anzahl im Vergleich zu reinen NPSNPs verringert ist. Somit können auch weniger Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden. Durch die Modifikation erhalten die Nanopartikel organische Anteile in Form der Methoxyphenylgruppen. Einerseits sind diese zu

$\pi$ - $\pi$ -Interaktionen fähig; sie wirken jedoch nur zwischen den Partikeln, da es innerhalb der Polymerketten keinen geeigneten Gegenpart gibt. Andererseits wirken VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen sowohl als Füllstoff-Füllstoff-Interaktion als auch als Füllstoff-Polymer-Interaktion. Da diese jedoch sehr schwach sind, bieten sie innerhalb des Komposits wenig Halt, sondern ermöglichen bei mechanischer Beanspruchung ein einfaches Abgleiten.

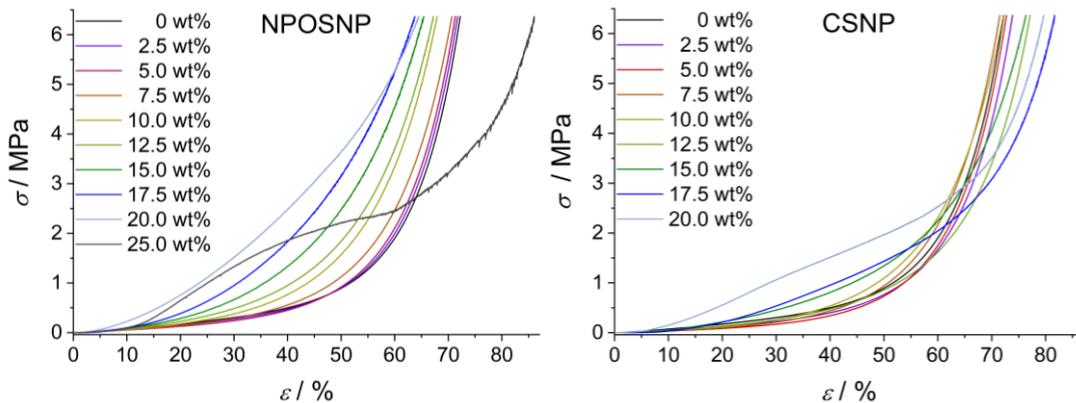


Abb. 67 Spannungs-Kompressions-Kurven von Kompositen mit steigendem Füllstoffgehalt für die Füllstoffarten NPOSNP (links) sowie CSNP (rechts). Als Referenz dient jeweils die Probe ohne Füllstoff (schwarz). Die verschiedenen Gehalte sind farblich markiert in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%), ocker (10.0 wt%), hellgrün (12.5 wt%), oliv (15.0 wt%), dunkelblau (17.5 wt%), hellblau (20.0 wt%) bzw. dunkelgrau (25.0 wt%).

Ähnliches wurde auch für die Organosilica-Materialien mit verbrückenden organischen Einheiten erwartet. Sowohl für NPOSNPs (Abb. 67 links) als auch CSNPs (Abb. 67 rechts) als Füllstoff sind anhand der Kurvenverläufe für die Proben mit geringem Nanopartikelanteil (bis 7.5 wt%) kaum Unterschiede im Vergleich zur Referenzprobe ohne Füllstoff auszumachen. Die Diskussion dieser Proben erfolgt im Detail später anhand der ermittelten E-Moduln. Für höhere Füllstoffanteile hingegen ist in beiden Fällen ein Anstieg der Steigung und somit ein gegenüber der Beanspruchung widerstandsfähigeres Material festzustellen. Dies lässt sich wie schon bei den NPSNPs auf die Verstärkung des Netzwerkes durch die zusätzlichen Knotenpunkte in Form der Nanopartikel zurückzuführen, welche starke Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Silanolgruppen der Partikel und Siloxangruppen des Polymers ausbilden. Da die Anzahl der Silanolgruppen durch den hohen organischen Anteil jedoch im Vergleich zu reinem Silica verringert ist, machen sich diese Effekte erst bei deutlich höheren Füllstoffgehalten bemerkbar, was auch dazu führt, dass höhere Füllstoffgehalte erzielt werden können. Im Hinblick auf die maximale Stauchung unterscheiden sich jedoch die Komposite mit NPOSNPs

bzw. CSNPs. Im Falle der NPOSNPs sinkt die maximale Stauchung stetig, lediglich die Probe mit 25.0 wt% Füllstoff weicht deutlich von diesem Trend ab.

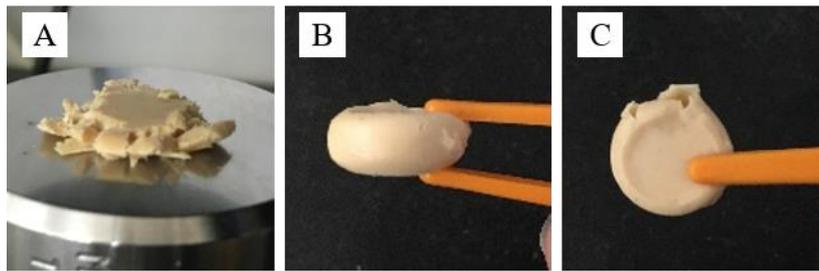


Abb. 68: Exemplarische Fotografien einiger nach der Druckprüfung makroskopisch zerstörter bzw. permanent deformierter Probenkörper. A) 25.0 wt%-Probe mit NPOSNPs; B) Seitenansicht einer 15.0 wt%-Probe mit NPOSNPs; C) Aufsicht derselben Probe wie in Abb. B.

Diese ist während der Messung vollständig zerbröseln (siehe Abb. 68 A), weshalb der Kurvenverlauf sowie der Wert der maximalen Stauchung hier außer Acht gelassen werden. Der zuvor beschriebene Trend ist einerseits auf die Versteifung durch die zusätzlich wirkenden Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen, andererseits ist innerhalb dieser Komposite ein sehr hoher Feststoffanteil vorhanden, welcher schon für sich genommen einen höheren Widerstand gegen Last aufweist als das Polymer; bei hohem bis sehr hohem Füllstoffgehalt macht sich auch dies mehr und mehr bemerkbar. Im Falle von Füllstoffen in Form von CSNPs ist mit zunehmendem Füllstoffgehalt eine Steigerung der maximalen Stauchung festzustellen. Allerdings ist bei diesen Kompositen ab einem Gehalt von 10.0 wt% Füllstoff eine makroskopische Probenveränderung während der Messung zu beobachten gewesen. Diese zeichnete sich zunächst durch eine permanente mit Partikelanteil zunehmende Schrumpfung der Probe (ähnlich zu Abb. 68 B+C) und bei besonders hohem Füllstoffanteil (ab 17.5 wt%) durch Zerbröseln aus. Daher wird davon ausgegangen, dass sich in diesem Fall aus der maximalen Steigung keine Trends bezüglich der Materialeigenschaften ableiten lassen. Die vom üblichen Verlauf abweichenden Kurven für die Proben mit 17.5 wt% und 20.0 wt% CSNPs in Form einer Abflachung ist auf das Zerbröseln und dem daraus resultierenden geringeren Materialwiderstand zurückzuführen. Die aus diesen Kurven ermittelten charakteristischen Größen (u.a. E-Moduln) sind in Tab. 13 aufgeführt. Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit sind für alle Füllstofftypen in Abb. 69 die ermittelten E-Moduln sowie die Werte der maximalen Stauchung bei einer Last 500 N bzw. einer Druckspannung von 6.4 MPa graphisch dargestellt.

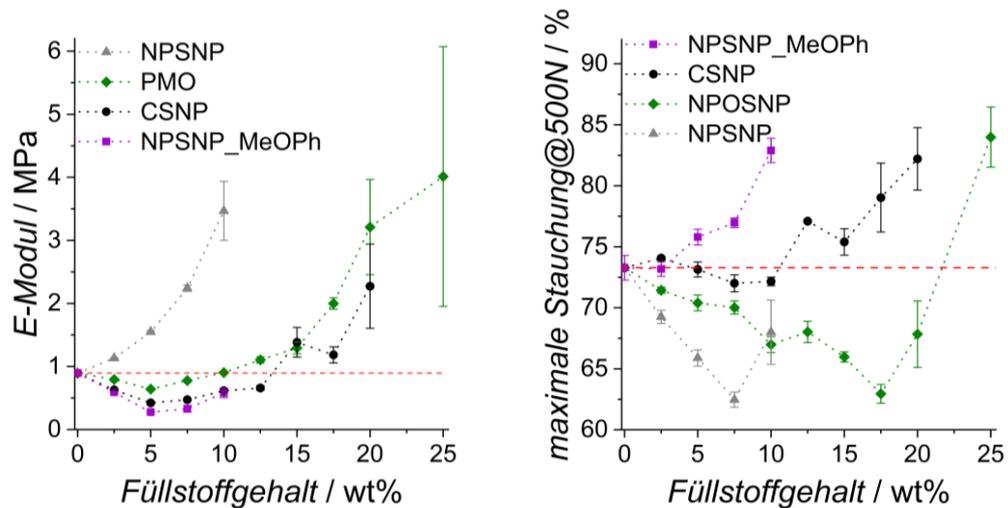


Abb. 69: Vergleich der aus der Druckprüfung ermittelten E-Moduln (links) sowie maximalen Stauchungen bei 500 N (rechts) der Komposite mit NPOSNPs (grün), CSNPs (schwarz), NPSNPs (grau) und NPSNP\_MeOPh (violett) mit steigendem Füllstoffgehalt. Als Vergleichsprobe dient die Probe ohne Füllstoffe (rote Linie).

Wie schon am Verlauf der zuvor beschriebenen Kurven zu erahnen war, steigt der E-Modul stetig an, wenn mehr NPSNPs im Komposit enthalten sind. Von einem Wert von 0.90 MPa für die Vergleichsprobe ohne Füllstoff ist mit Werten von 1.13 MPa, 1.55 MPa, 2.24 MPa bis hin zu 3.47 MPa ein nahezu linearer Anstieg zu beobachten. Ursächlich ist eine Versteifung des Materials aufgrund vermehrter zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen, welche die Nanopartikel fest als Verknüpfungspunkte innerhalb des Polymernetzwerkes verankern. Dies ist im Einklang mit der verringerten Komprimierbarkeit, welche sich aus den maximalen Stauchungen ableiten lässt und ebenso nahezu linear verläuft mit Ausnahme der aus zuvor erläuterten Gründen nicht zu berücksichtigenden Probe (10.0 wt%). Alle weiteren Typen von Nanopartikel führen als Füllstoff beigemischt zunächst zu einer Verringerung des E-Moduls mit Minima bei 0.27 MPa (NPSNP\_MeOPh), 0.64 MPa (NPOSNP) bzw. 0.42 MPa (CSNP), was jeweils dem E-Modul der Probe mit 5.0 wt% Füllstoff entspricht. Mit weiter steigendem Anteil erhöht sich auch der E-Modul, allerdings werden erst ab 10.0 wt% (0.90 MPa; NPOSNP) bzw. 15.0 wt% (1.38 MPa; CSNP) Werte erzielt, die dem der 0 wt%-Probe entsprechen bzw. diesen übersteigen.

Die maximal erzielten E-Moduln liegen bei 3.47 MPa (10.0 wt% NPSNP), 0.58 MPa (10.0 wt% NPSNP\_MeOPh), 2.00 MPa (25.0 wt% NPOSNP) und 2.27 MPa (20.0 wt% CSNP).

Tab. 13: Übersicht der aus der Druckprüfung ermittelten charakteristischen Größen der Komposite mit NPOSNPs, CSNPs, NPSNPs und NPSNP\_MeOPh mit steigendem Füllstoffgehalt. Aufgeführt sind die maximale Stauchung bei 500 N sowie der E-Modul. Als Vergleichsprobe dient die Probe ohne Füllstoffe.

Art des Füllstoffes	Gehalt/ wt%	E-Modul/ MPa	Max. Stauchung @500 N/ %
ohne	0.0	0.90 ± 0.01	73.3 ± 1.0
NPOSNP	2.5	0.79 ± 0.01	71.4 ± 0.3
	5.0	0.64 ± 0.01	70.4 ± 0.7
	7.5	0.78 ± 0.01	70.0 ± 0.5
	10.0	0.90 ± 0.01	67.0 ± 0.7
	12.5	1.10 ± 0.05	68.0 ± 0.9
	15.0	1.29 ± 0.09	66.0 ± 0.4
	17.5	2.00 ± 0.09	63.0 ± 0.8
	20.0	3.21 ± 0.75	67.8 ± 2.7*
	25.0	4.01 ± 2.06	84.0 ± 2.5*
CSNP	2.5	0.63 ± 0.01	74.1 ± 0.2
	5.0	0.42 ± 0.00	73.1 ± 0.6
	7.5	0.47 ± 0.01	72.0 ± 0.7
	10.0	0.61 ± 0.02	72.2 ± 0.4
	12.5	0.66 ± 0.04	77.1 ± 0.1
	15.0	1.38 ± 0.24	75.4 ± 1.1
	17.5	1.18 ± 0.13	79.0 ± 2.8*
	20.0	2.27 ± 0.67	82.2 ± 2.6*
NPSNP	2.5	1.13 ± 0.01	69.3 ± 0.5
	5.0	1.55 ± 0.02	65.9 ± 0.7
	7.5	2.24 ± 0.05	62.5 ± 0.6
	10.0	3.47 ± 0.47	68.0 ± 2.6*
NPSNP_ MeOPh	2.5	0.59 ± 0.01	73.2 ± 0.6
	5.0	0.27 ± 0.01	75.8 ± 0.7
	7.5	0.33 ± 0.05	77.0 ± 0.4
	10.0	0.58 ± 0.08	83.0 ± 1.0*

\* Probe während der Messung zerbröselt

Sowohl die NPSNP\_MeOPh, CSNPs als auch die NPOSNPs weisen aromatische Baueinheiten in Form von Methoxyphenyl-, Phenylen- bzw. Biphenylengruppen auf, die scheinbar bis zu einer bestimmten Konzentration (hier: Minimum 5.0 wt%) die Wirkung von Weichmachern aufweisen, bevor sie letztendlich auch die für Füllstoffe

typische Verstärkung des Kompositnetzwerkes verursachen. Weichmacher sind üblicherweise Triphenylphosphate, Phthalsäureester, Dibutylphthalate und Benzoate.<sup>[205]</sup> Somit weisen die in dieser Arbeit verwendeten organischen Gruppen bzw. verbrückenden Einheiten durch ihre aromatischen Ringe strukturelle Ähnlichkeiten auf. Weichmacher erhöhen die Flexibilität eines Polymers und verbessern dessen Verarbeitbarkeit durch die Ausbildung schwacher Bindungen zwischen dem Weichmacher und dem Polymer, wodurch letztere auseinandergetrieben werden und die Polymer-Polymer-Interaktionen vermindert werden.<sup>[205,206]</sup> So lassen sich die im Vergleich zu reinem Silica deutlich hydrophoberen Nanopartikel einfacher und teilweise auch in höherem Maße in die Polymere einmischen, da die im Bereich geringer Füllstoffkonzentrationen dominierenden Kräfte schwache VAN-DER-WAALS-Kräfte bzw.  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen zu sein scheinen, welche ein leichtes Abgleiten von Füllstoff und Polymer während des Mischvorgangs, aber auch bei mechanischer Beanspruchung gewährleisten.

Doch nicht nur die vorhandenen organischen Gruppen und die daraus resultierenden unterschiedlichen Interaktionen innerhalb des Komposits können Einfluss auf die Materialeigenschaften haben. Ebenso müssen die Partikelform und -größe berücksichtigt werden, was anhand der vorliegenden Daten jedoch schwierig zu interpretieren ist und daher nur Vermutungen aufgestellt werden können. Die maximalen Stauchungen für Komposite mit NPOSNP und CSNP weisen deutliche Unterschiede auf, obwohl deren E-Moduln sehr ähnlich sind, weshalb ein Einfluss von Größe und Form der Nanopartikel auf die Komprimierbarkeit der Komposite vermutet wird. Die NPOSNPs sind stäbchenförmig und mit Ausmaßen von etwa 20 x 40 nm die kleinsten verwendeten Nanopartikel. Ihre anisotrope Form und ihre im Vergleich zur Phenylen-Einheit der CSNPs flexiblere Biphenylen-Einheit scheinen sich der Stauchung der Probe gut anzupassen, viele Werte der NPOSNP-Proben liegen auf dem Niveau der Referenzprobe oder waren sogar noch stärker komprimierbar. Je nach Orientierung der Nanopartikel bieten sie den Polymerketten entlang des Partikels oder in der Breite unterschiedlich viel Fläche für eine Vernetzung (siehe Abb. 70 A+B). Im Gegensatz dazu bieten sphärische Partikel (wie u.a. bei CSNP; siehe Abb. 70 C) den Polymerketten immer dieselbe Anknüpffläche. Zudem ist zu bedenken, dass die CSNPs mit etwa 80 nm deutlich größer sind als die anderen verwendeten Nanopartikelarten. Ein Abgleiten der Polymerketten von der hier größeren Kontaktfläche wird als weniger wahrscheinlich angenommen. Dies

könnte zu der beobachteten geringeren Komprimierbarkeit der CSNP-Komposite geführt haben. Im Fall der NPSNP\_MeOPh-Füllstoffe liegen einerseits mit einer Größe von etwa 40 nm ebenfalls sehr kleine Partikel vor. Ebenso wird vermutet, dass die organischen Einheiten flexibler als die verbrückend zwischen den Siloxaneinheiten starr in der Porenwand verankerten funktionellen Gruppen der NPOSNPs und CSNPs sind, sodass insgesamt das flexibelste und am stärksten komprimierbare Material resultiert.

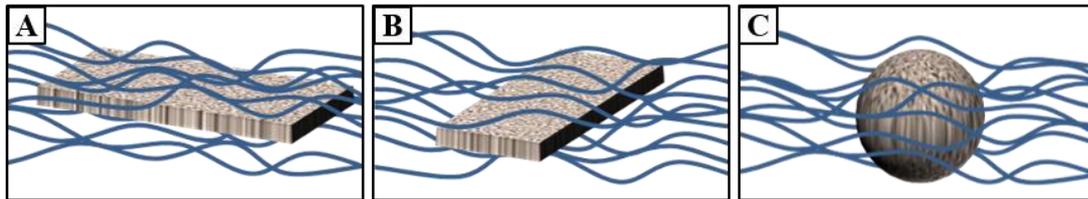


Abb. 70: Schematische Darstellung von Nanopartikeln (braun) innerhalb einer Matrix aus Polymerketten (blau); gezeigt sind anisotrope Partikel in Längsrichtung (A) bzw. entlang der kürzeren Seite (B) sowie sphärische Partikel (C). Je nach Orientierung und Form gliedern sie sich unterschiedlich in das Polymernetzwerk ein und bieten unterschiedlich viel Fläche für Interaktionen an.

Zum besseren Verständnis der Materialeigenschaften wurden die Komposite ebenfalls mittels Zugtests charakterisiert. Dazu wurden die Proben einerseits uniaxial zyklisch be- und entlastet und andererseits bis zum Bruch gedehnt. Die aus den zyklischen Untersuchungen resultierenden Kurvenverläufe sind für die Referenzprobe ohne Füllstoff sowie für die mit NPSNPs gefüllte in Abb. 71 zu finden, für die anderen Füllstofftypen folgen die entsprechenden Kurvenverläufe in Anschluss. Diese werden im Folgenden zunächst qualitativ beschrieben, bevor anhand der aus ihnen ermittelten charakteristischen Größen eine Diskussion der Eigenschaften sowie eine Gegenüberstellung zu den Ergebnissen der Druckprüfung erfolgt.

Unter Verwendung von NPSNPs ist wie schon bei der Druckprüfung ein Anstieg der Steigung mit zunehmenden Partikelgehalt festzustellen. Kurven der einzelnen Zyklen überlagern sich bis zu einem Anteil von 5.0 wt% und liegen nah beieinander.

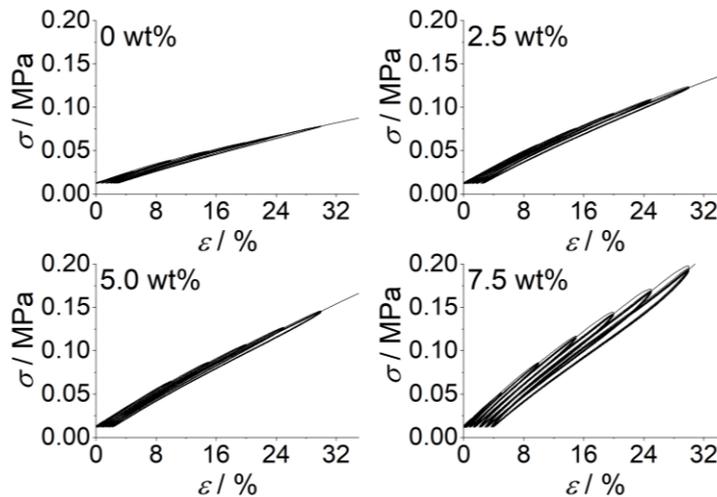


Abb. 71: Kurven der zyklischen Zugtests für Komposite ohne Füllstoff (oben links) bzw. gefüllt mit NPSNPs mit den Füllstoffgehalten 2.5 wt% (oben rechts), 5.0 wt% (unten links) und 7.5 wt% (unten rechts). Aufgetragen ist jeweils die Zugspannung gegen die Dehnung.

Erst ab 7.5 wt% ist ein Versatz der Kurven für die verschiedenen Zyklen mit schmäler Hysterese zu erkennen. Die Hysterese sind dabei sehr flach bzw. linear. Ebenfalls erkennbar ist, dass der erste Zyklus der jeweiligen Zyklenreihe deutlich von den übrigen sechs Zyklen in Form einer höheren Steigung abweicht. Dies beruht auf der als MULLINS-Effekt bezeichneten belastungsinduzierten Entfestigung in Dehnungsrichtung und ist typisch für zyklische Zugversuche.<sup>[23,186,188]</sup> Als Reaktion auf die Krafteinwirkung kommt es zu einer Umorientierung innerhalb des Materials. Die dabei dissipierte Energie äußert sich in der geringeren Zugspannung bei Relaxation der Probe nach Erreichen der Dehnungsgrenze des jeweiligen Zyklus. Der Energieverlust nimmt mit steigendem Partikelgehalt zu.<sup>[187,207]</sup>

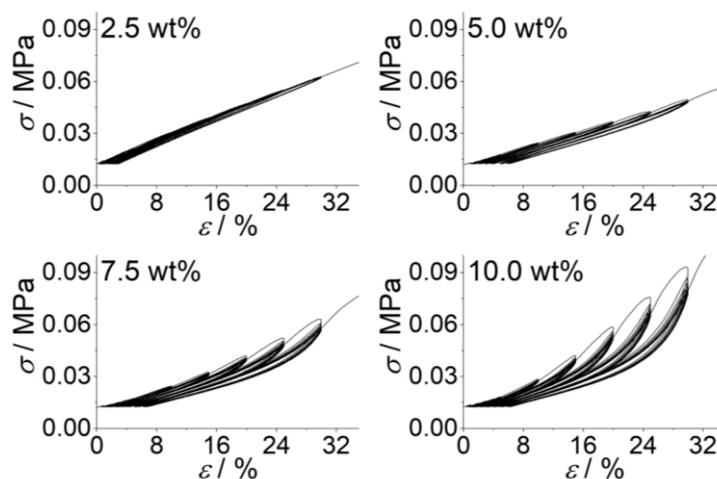


Abb. 72: Kurven der zyklischen Zugtests für Komposite mit NPSNP\_MeOPh mit den Füllstoffgehalten 2.5 wt% (oben links), 5.0 wt% (oben rechts), 7.5 wt% (unten links) und 10.0wt% (unten rechts). Aufgetragen ist jeweils die Zugspannung gegen die Dehnung.

Komposite mit NPSNP\_MeOPh (Abb. 72) als Füllstoff weisen nahezu gleiche bzw. teilweise geringere Steigungen bei Erhöhung des Feststoffanteils auf, was im Einklang mit den Druckprüfresultaten ist. Im Gegensatz zu den NPSNPs sind die erhaltenen Hysteresen deutlich ausgeprägter und bereits bei der 5.0 wt% klar ersichtlich. Während sie in diesem Fall noch einen linearen Verlauf zeigen, sind die Hysteresen der 7.5 wt%-Probe sowie der 10.0 wt%-Probe mehr und mehr gewölbt und verbreitert. Ebenso zeichnet sich die Entfestigung während des ersten Zyklus immer deutlicher ab. Somit geht während des „*stress softening*“ mehr Energie für die Umstrukturierung des Materials verloren. Die von HANSON et al.<sup>[186]</sup> als Ursache für den MULLINS-Effekt angenommene Entknäulung des Polymernetzwerkes durch Verringerung der Kettenüberkreuzungen erfordert eine gewisse Beweglichkeit der Polymerketten, damit diese aneinander vorbeigleiten können. Da anzunehmen ist, dass die NPSNP\_MeOPh unregelmäßig auf der Oberfläche verankerte funktionelle Gruppen aufweisen, ist dies sterisch stärker gehemmt als bei den „glatten“ NPSNPs ohne Modifikation, wobei bei reinem Silica stärkere Bindungen ausgebildet werden können.

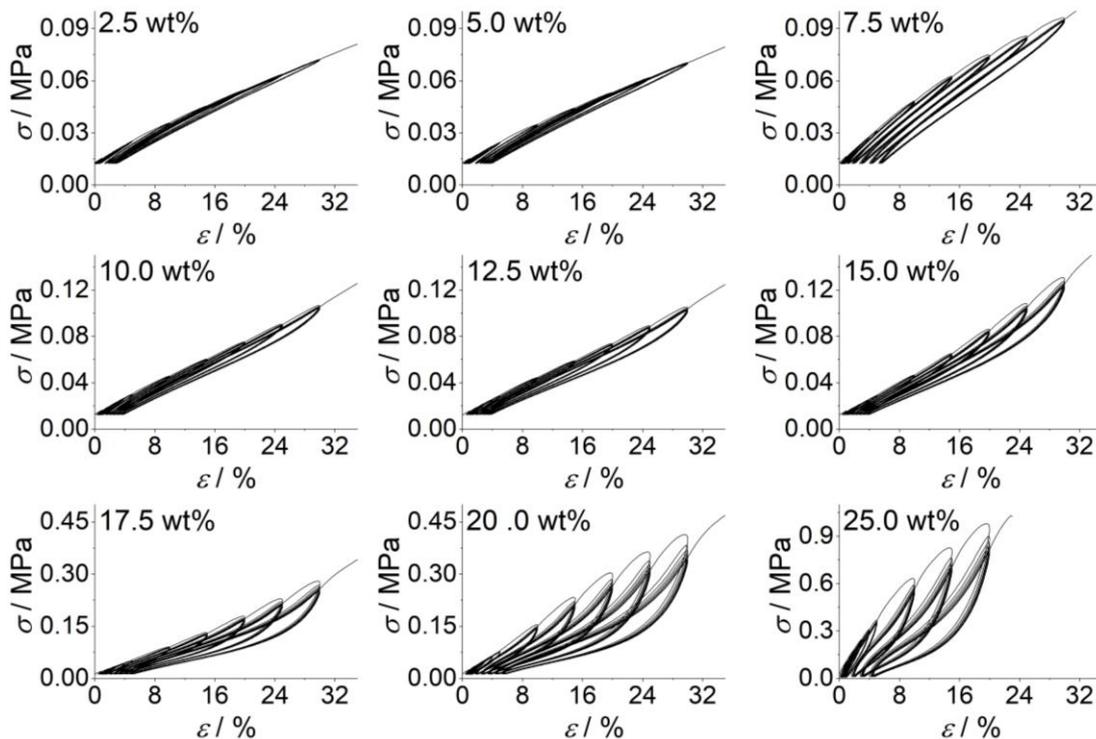


Abb. 73: Kurven der zyklischen Zugtests für Komposite mit NPOSNPs mit den Füllstoffgehalten 2.5 wt% (oben links), 5.0 wt% (oben Mitte), 7.5 wt% (oben rechts), 10.0 wt% (Mitte links), 12.5 wt% (Zentrum), 15.0 wt% (Mitte rechts), 17.5 wt% (unten links), 20.0 wt% (unten Mitte) und 25.0 wt% (unten rechts). Aufgetragen ist jeweils die Zugspannung gegen die Dehnung.

Wenn NPOSNPs als Füllstoffe eingesetzt werden, zeigen die Kurven (Abb. 73) bei geringen Füllstoffanteilen (2.5 wt% - 10.0 wt%) einen linearen Verlauf mit schmalen

Hysteresen. Ab 12.5 wt% weisen die Hysteresen eine zunehmende Wölbung auf, die Hysteresenschleifen werden breiter und fächern immer weiter auf. Ebenso zeichnet sich der erste Zyklus immer deutlicher ab. Ab 20.0 wt% Füllstoffgehalt trennen sich sogar die darauffolgenden Zyklen deutlicher von den restlichen Zyklen derselben Zyklenreihe ab. Das Auftreten von Hysteresen ist wiederum durch den MULLINS-Effekt begründet.<sup>[208]</sup> Durch Umstrukturierungen der Polymerketten während der mechanischen Belastung geht Energie verloren.

Allerdings zeichnet sich hier auch die auf den zweiten Zyklus folgenden Belastungen deutlicher voneinander ab, was darauf hindeutet, dass auch das Füllstoffnetzwerk, vor allem bei höheren Partikelanteilen, einen Einfluss auf die Ausbildung der Hysteresen hat. Die Organosilica-Nanopartikel sind aufgrund ihrer organischen Brückeneinheiten zu  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen im Stande, welche leichter zu brechen sind als kovalente Polymerverknüpfungen oder Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Füllstoff und Polymer. Gleichzeitig sind diese Interaktionen im Gegensatz zu kovalenten Bindungen reversibel, somit können sie während der Belastung (leichter als bei Wasserstoffbrückenbindungen) gelöst und bei der Relaxation wieder ausgebildet werden, was eine verzögerte Rückkehr in den nicht gedehnten Zustand zur Folge hätte und zur starken Wölbung am Rückkehrpunkt eines jeden Zyklus führt. Ebenso sind die reversiblen Bindungen die Ursache für die auftretende Verschiebung der Hysteresen zu höheren Dehnungswerten, wenn keine Dehnungsspannung wirkt.<sup>[23]</sup> Ähnliches wurde von Li et al.<sup>[187]</sup> für Siliconkomposite mit Graphen und Kohlenstoffnanoröhren als Füllstoff festgestellt. Die am wenigsten belastbare Probe ist jene mit dem höchsten Gehalt an NPOSNPs, da sie bereits nach den Zyklen mit 20 % Dehnung riss.

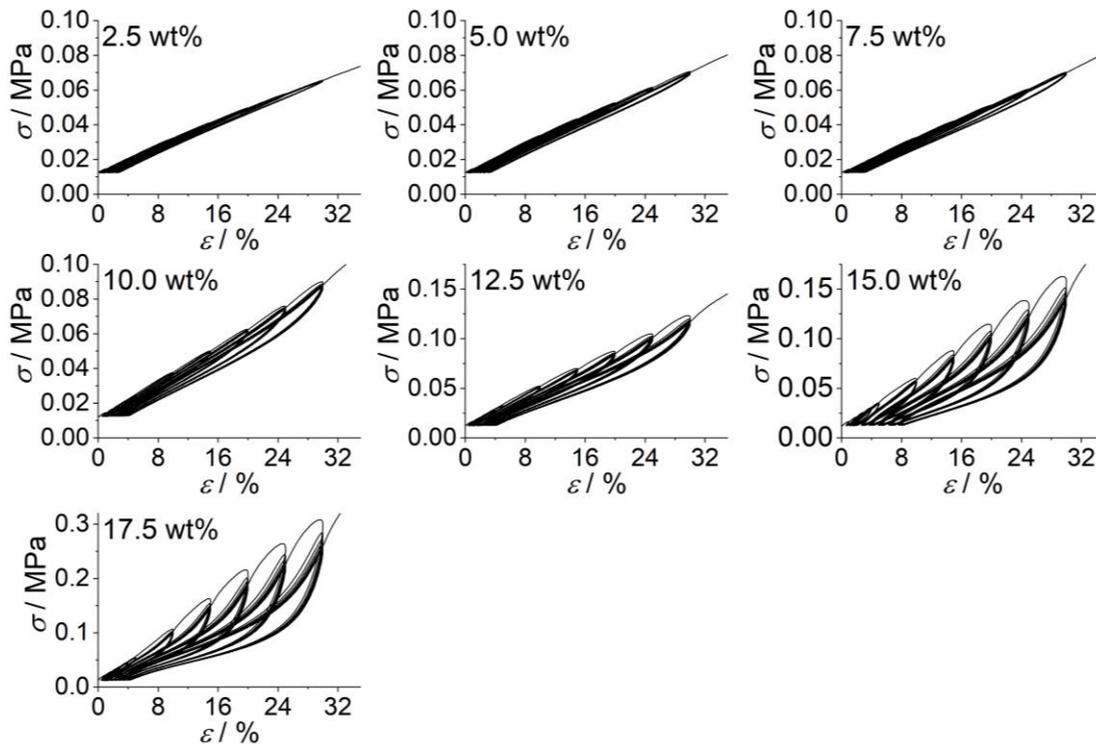


Abb. 74: Kurven der zyklischen Zugtests für Komposite mit CSNPs mit den Füllstoffgehalten 2.5 wt% (oben links), 5.0 wt% (oben rechts), 7.5 wt% (2. Reihe links), 10.0 wt% (2. Reihe rechts), 12.5 wt% (3. Reihe links), 15.0 wt% (3. Reihe rechts) und 17.5 wt% (unten links). Aufgetragen ist jeweils die Zugspannung gegen die Dehnung.

Die Kurvenverläufe der Komposite mit CSNPs (Abb. 74) ähneln denen der Komposite mit NPOSNPs. Wiederum ergeben sich zunächst lineare Verläufe mit schmalen Hysteresen, mit steigendem Füllstoffanteil liegen stärker ausgeprägte Hysteresen vor, welche eine zunehmende Breite und Wölbung aufweisen und ebenso einen klar abgetrennten ersten Zyklus pro Reihe von Hystereseschleifen.

Die aus den beschriebenen Kurven ermittelten Größen wie der E-Modul oder die Zugspannung bei definierter Dehnung (hier: 30 %) sind in Tab. 14 zu finden. Ebenfalls aufgeführt sind die Bruchdehnungen und Zugfestigkeiten, sofern die Probe bis 600 % Dehnung gerissen ist. Dies war jedoch gerade für Komposite mit geringem Füllstoffanteil nicht der Fall, da diese deutlich langlebiger gegenüber der mechanischen Beanspruchung während der Zugtests waren. Zur besseren Übersicht sind die charakteristischen Größen an späterer Stelle in Abhängigkeit des Füllstofftyps und -anteils graphisch aufgetragen. Um die Bruchpunkte aller Komposite zu ermitteln, wurden zusätzlich Zugtests ohne zyklische Be- und Entlastung bis zum Bruch durchgeführt. Die dabei erhaltenen Kurvenverläufe sind in Abb. 75 zu finden. Dabei handelt es sich jedoch teilweise lediglich um Ausschnitte und nicht um die vollständigen Kurvenverläufe, da andernfalls die wesentlichen Unterschiede im Bereich geringerer Dehnung nicht sichtbar wären, sondern lediglich

die Bruchpunkte zu entnehmen wären. Diese sind in Tab. 15 aufgeführt und werden später ebenfalls graphisch aufgetragen und diskutiert.

Tab. 14: Übersicht der aus zyklischen Zugtests ermittelten charakteristischen Größen der Komposite mit NPOSNPs, CSNPs, NPSNPs und NPSNP\_MeOPh mit steigendem Füllstoffgehalt. Aufgeführt sind die Bruchdehnung  $A_m$ , die Zugfestigkeit  $R_m$ , der E-Modul sowie die Spannung bei 30 % Dehnung (gemittelt aus allen Zyklen abgesehen vom ersten Zyklus (Entfestigung)). Als Vergleichsprobe dient die Probe ohne Füllstoffe.

Art des Füllstoffes	Gehalt/ wt%	$\sigma(30\%)*$ / MPa	E-Modul/ MPa	$R_m$ / MPa	$A_m$ / %
ohne	0.0	$0.081 \pm 0.003$	$0.32 \pm 0.04$	–	–
NPOSNP	2.5	$0.075 \pm 0.002$	$0.27 \pm 0.01$	–	–
	5.0	$0.071 \pm 0.002$	$0.27 \pm 0.02$	–	–
	7.5	$0.092 \pm 0.002$	$0.40 \pm 0.01$	–	–
	10.0	$0.102 \pm 0.004$	$0.42 \pm 0.02$	$1.4 \pm 0.1$	$504.2 \pm 12.6$
	12.5	$0.111 \pm 0.019$	$0.40 \pm 0.10$	$1.0 \pm 0.1$	$334.9 \pm 30.7$
	15.0	$0.136 \pm 0.018$	$0.43 \pm 0.07$	$0.9 \pm 0.1$	$229.3 \pm 33.5$
	17.5	$0.258 \pm 0.006$	$0.80 \pm 0.02$	$1.0 \pm 0.1$	$122.3 \pm 15.3$
	20.0	$0.348 \pm 0.016$	$1.22 \pm 0.01$	$0.4 \pm 0.1$	$42.3 \pm 6.0$
	25.0	–	$8.40 \pm 0.79$	$0.7 \pm 0.5$	$20.7 \pm 5.8$
CSNP	2.5	$0.070 \pm 0.007$	$0.26 \pm 0.05$	–	–
	5.0	$0.063 \pm 0.009$	$0.21 \pm 0.03$	–	–
	7.5	$0.072 \pm 0.007$	$0.22 \pm 0.03$	–	–
	10.0	$0.092 \pm 0.008$	$0.33 \pm 0.07$	$1.0 \pm 0.2$	$458.5 \pm 9.8$
	12.5	$0.109 \pm 0.026$	$0.44 \pm 0.15$	$0.4 \pm 0.1$	$195.0 \pm 34.5$
	15.0	$0.137 \pm 0.013$	$0.43 \pm 0.13$	$0.5 \pm 0.1$	$155 \pm 47.7$
NPSNP	2.5	$0.114 \pm 0.010$	$0.48 \pm 0.08$	–	–
	5.0	$0.150 \pm 0.014$	$0.60 \pm 0.08$	–	–
	7.5	$0.190 \pm 0.010$	$0.80 \pm 0.12$	$1.8 \pm 0.1$	$466.2 \pm 20.6$
NPSNP_ MeOPh	2.5	$0.065 \pm 0.004$	$0.20 \pm 0.03$	–	–
	5.0	$0.052 \pm 0.008$	$0.10 \pm 0.03$	$0.3 \pm 0.07$	$185.8 \pm 17.3$
	7.5	$0.058 \pm 0.003$	$0.11 \pm 0.01$	$0.2 \pm 0.02$	$96.9 \pm 9.8$
	10.0	$0.081 \pm 0.014$	$0.15 \pm 0.04$	$0.1 \pm 0.02$	$45.8 \pm 6.6$

\* ohne ersten Zyklus (Entfestigung)

Tab. 15: Übersicht der aus Zugtests bis zum Bruch ermittelten charakteristischen Größen der Komposite mit NPOSNPs, CSNPs, NPSNPs und NPSNP\_MeOPh mit steigendem Füllstoffgehalt. Aufgeführt sind die Bruchdehnung  $A_m$  und die Zugfestigkeit  $R_m$ . Als Vergleichsprobe dient die Probe ohne Füllstoffe. Es handelt sich um Einfachmessungen.

Art des Füllstoffes	Gehalt/ wt%	$R_m$ / MPa	$A_m$ / %
ohne	0.0	2.2	1068.4
NPOSNP	2.5	2.5	1026.7
	5.0	1.9	902.8
	7.5	1.5	589.8
	10.0	1.4	515.8
	12.5	1.1	350.3
	15.0	1.2	250.3
	17.5	1.0	134.7
	20.0	0.2	26.0
	25.0	1.0	23.6
CSNP	2.5	2.1	985.8
	5.0	1.6	795.3
	7.5	1.5	707.6
	10.0	1.1	512.4
	12.5	0.4	226.5
	15.0	0.6	118.5
	17.5	0.6	68.8
NPSNP	2.5	2.9	954.9
	5.0	2.5	858.0
	7.5	1.9	510.6
NPSNP_ MeOPh	2.5	1.3	644.9
	5.0	0.4	269.1
	7.5	0.2	109.7
	10.0	0.1	64.9

Die Kurvenverläufe der Zugtests in Abb. 75 ähneln denen der Druckprüfung. Sie weisen den typischen in Abschnitt 3.6.2 beschriebenen Kurvenverlauf auf mit einem kurzzeitigen Abflachen der Kurve verursacht durch den PAYNE-Effekt gefolgt von einem nahezu konstanten Anstieg.<sup>[23,111]</sup> Für NPSNPs als Füllstoff wird ein stetiges Zunehmen der Steigung festgestellt. Dass dies ebenso wie bei der Druckprüfung in einem nahezu linearen Anstieg des E-Moduls resultiert, wird bei Betrachtung von Abb. 76 deutlich.

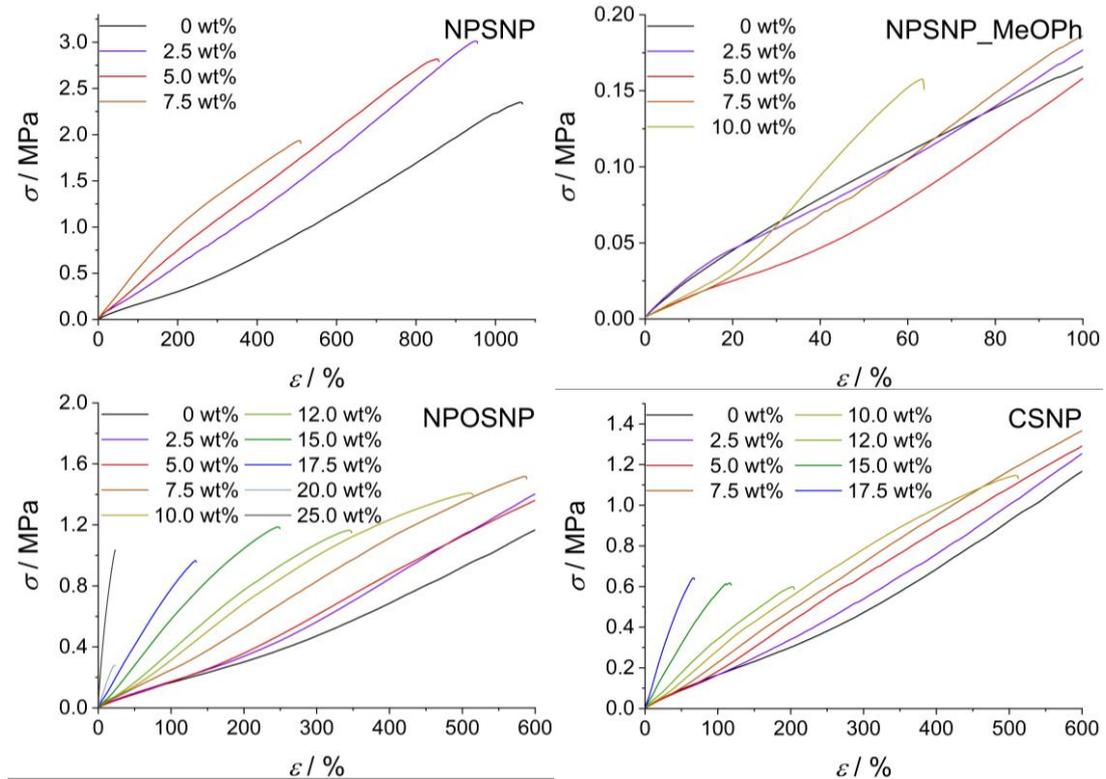


Abb. 75: Spannungs-Dehnungs-Kurven der nicht-zyklischen Zugversuche von Kompositen mit steigendem Füllstoffgehalt für die Füllstoffarten NPSNP (oben links), NPSNP\_MeOPh (oben rechts), NPOSNP (unten links) sowie CSNP (unten rechts). Als Referenz dient jeweils die Probe ohne Füllstoff (schwarz). Die verschiedenen Gehalte sind farblich markiert in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%), ocker (10.0 wt%), hellgrün (12.5 wt%), oliv (15.0 %), dunkelblau (17.5 wt%), hellblau (20.0 wt%) bzw. dunkelgrau (25.0 wt%).

Unter Verwendung von NPSNP\_MeOPh ist ebenfalls eine gute Übereinstimmung der Tendenzen mit vorherigen Resultaten zu erkennen. Mit zunehmendem Füllstoffgehalt werden weichere Proben als die Referenzprobe erhalten mit einem Minimum bei 5.0 wt% Füllstoffgehalt. Auch die zwei verbliebenen Komposit-Typen weisen wiederum ein Minimum des E-Moduls im Bereich von 5.0-7.5 wt% auf (siehe Abb. 76). Die weichmachende Wirkung für geringe Füllstoffanteile lässt sich anhand der Kurvenverläufe von Kompositen mit NPOSNPs bzw. CSNPs jedoch im gewählten Ausschnitt nur erahnen und wird erst bei Betrachtung von Abb. 76 bestätigt, welche den E-Modul in Abhängigkeit des Füllstoffgehaltes zur besseren Übersicht aufträgt. Die Kurven in Abb. 75 hingegen verdeutlichen die zunehmende Steigung bei erhöhtem Füllstoffanteil und stimmen somit insgesamt gut mit den Ergebnissen der Druckprüfung überein.

Beim Vergleich von Abb. 69 mit Abb. 76 bzw. von Tab. 13 mit Tab. 14 wird hingegen deutlich, dass zwar die Trends bei den entsprechenden Proben die gleichen sind, sich die Absolutwerte von Druckprüfung und Zugtest hingegen deutlich unterscheiden.

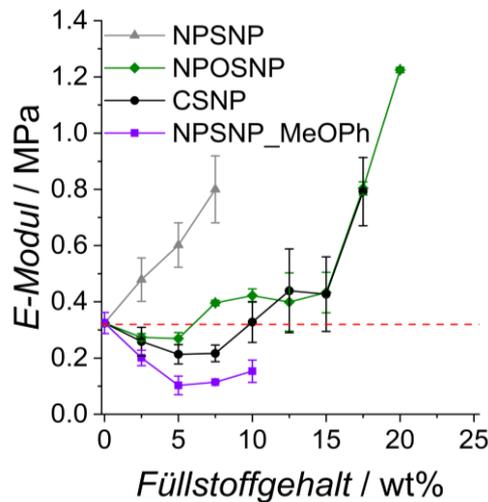


Abb. 76: Vergleich der aus den zyklischen Zugtests ermittelten E-Moduln in Abhängigkeit des Füllstoffanteils für Komposite mit NPSNPs (grau), NPSNP\_MeOPh (violett), NPOSNPs (grün) sowie CSNPs (schwarz).

Dies ist auf die verschiedenen Methoden mit den unterschiedlichen Formen der Belastung zurückzuführen – Kompressions- und Dehnungskurven sind nicht deckungsgleich unter Vernachlässigung der Belastungsrichtung.<sup>[209]</sup> Zum einen ist dabei zu bedenken, dass bei einer Kompression deutlich mehr Reibungskräfte wirken<sup>[188]</sup>, zum anderen, dass die Kraft, die für die Dehnung der Materialien beim Zugtest aufgewendet werden muss, deutlich geringer ist als jene, die als Last bei der Druckprüfung darauf einwirkt. Dies wird deutlich bei Betrachtung der erzielten Werte für die Druckspannung (siehe Abb. 65 bzw. Abb. 67), die bis zu 6.4 MPa erreichten, wohingegen der Wert der höchsten Zugspannung (siehe Abb. 75 oben links; 2.5 wt% NPNSP) einen Wert von nur etwa 3.0 MPa erzielte. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die aus der Druckprüfung ermittelten E-Moduln größer sind als jene der Zugtests. Ebenso ist zu bedenken, dass im Fall der Druckprüfung nicht nur die Komprimierung des Materialverbunds erfolgt, sondern auch der Feststoff für sich genommen einen erheblichen Widerstand gegen die Verformung leistet, welcher umso ausgeprägter ist, je mehr Feststoff enthalten ist. Vor allem für die Probe mit 25.0 wt% NPOSNP liegt nahezu ausschließlich Pulver vor und das Silicon wirkt eher als eine Art Bindemittel als ein Vernetzer zur Ausbildung eines Netzwerkes, weshalb die Probe letztendlich auch zerbröselte unter der Last der Materialprüfung.

Beim Vergleich der in Tab. 14 aufgeführten E-Moduln mit vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis, durchgeführt von T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> ist eine gute Übereinstimmung in Bezug auf die Größenordnung der ermittelten E-Moduln festzustellen. T. HEEMEIER verwendete ebenfalls Silpuran<sup>®</sup> 2430 für die Kompositherstellung. Als Füllstoffe wurden NPSNPs mit Vinyl-/ Methyl-Modifikation (NPSNP-Vi,Me) verwendet, um

einerseits durch die hydrophoben Gruppen die Verarbeitbarkeit durch schwächere Interaktionen mit dem Polymer zu verbessern und um andererseits die Vinylgruppen zur Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen Füllstoff und additionsvernetztem Polymer zu nutzen und das Netzwerk dadurch zu stärken. Mit diesen hier aufgrund der anderen Funktionalisierung nicht direkt vergleichbaren Füllstoffen wurden für Beimischungen von 3 – 10 wt% an Füllstoffen E-Moduln von 0.47 – 0.84 MPa gemessen, was im selben Wertebereich wie für unfunktionalisierte NPSNPs in dieser Arbeit (0.48 – 0.8 MPa) liegt. Die Zugfestigkeit ist hier mit beispielsweise 1.8 MPa für Komposite mit 10 wt% NPSNP geringer als die von T. HEEMEIER<sup>[11]</sup> gemessene mit 2.87 MPa für NPSNP-Vi,Me. Ebenfalls unterschiedlich sind die Bruchdehnungen derselben Proben mit 10 wt% Füllstoff mit Werten von 466 % (NPSNP) und 348 % (NPSNP-Vi,Me). Dass die Ergebnisse dieser Arbeit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Arbeit von T. HEEMEIER liegen ist aufgrund der gleichen Form und Größe der Partikel erwartet worden, die Unterschiede sind auf die chemisch unterschiedliche Oberfläche zurückzuführen, die unterschiedlich mit den Polymersträngen interagieren kann.

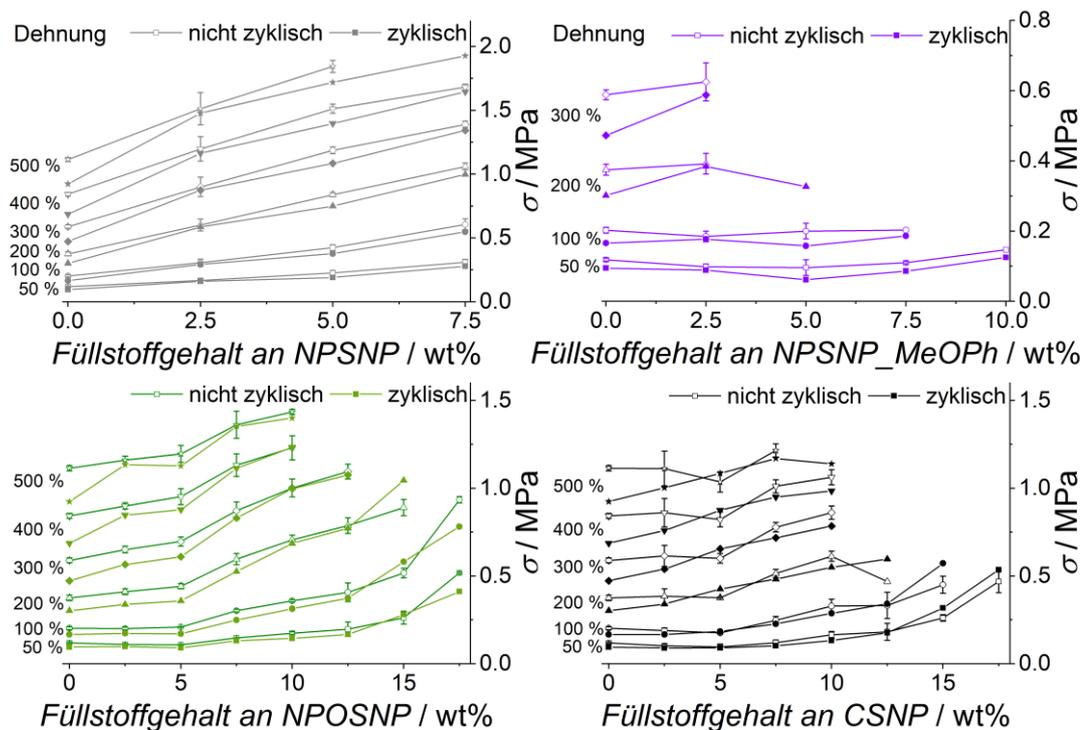


Abb. 77: Übersicht der bei definierten Dehnungswerten vorliegenden Spannungen der zyklischen (gefüllte Symbole) und nicht zyklischen Zugtests (leere Symbole) von Kompositen mit NPSNPs (oben links; grau), NPSNP\_MeOPh (oben rechts; violett), NPOSNPs (unten links; grün) sowie CSNPs (unten rechts; schwarz) in Abhängigkeit vom Füllstoffgehalt.

Bei Betrachtung der bei 30 % Dehnung vorliegenden Zugspannung sind dieselben Tendenzen wie schon bei den E-Moduln festzustellen, daher wird darauf an dieser

Stelle nicht im Detail eingegangen. Es soll jedoch eine genauere graphische Betrachtung der Zugspannung bei verschiedenen Dehnungen im Bereich von 50 % - 500 % für alle Proben erfolgen, die entsprechenden Diagramme sind in Abb. 77 zu finden.

Mit Ausnahme der Komposite mit NPNSP\_MeOPh ist ein Anstieg der Zugspannung bei gleichen Dehnungswerten für einen zunehmenden Anteil an Füllstoff festzustellen. Dieser Anstieg ist für NPSNPs nahezu linear, für die Organosilica-Materialien hingegen nicht, sondern steigt mit weiterem Füllstoff noch schneller an. Lediglich im Anfangsbereich (bis etwa 5.0 wt%) sind kaum Änderungen (ähnlich zu NPSNP\_MeOPh) bzw. ein linearer Part zu verzeichnen.

Generell ist beim Vergleich der bei konstanten Dehnungswerten erforderlichen Zugspannungen in Abhängigkeit des Füllstoffgehaltes festzustellen, dass für die nicht zyklischen Versuche fast ausschließlich höhere Zugspannungen gemessen wurden als für zyklische Messungen. Die Ursache dafür ist, dass zu Beginn der zyklischen Messung durch die stufenweise langsam ansteigende Dehnung und Entlastung eine schrittweise und schonendere Umorientierung des Kompositnetzwerkes erfolgt als bei einer vergleichsweise schnellen nicht zyklischen Messung. Dadurch ist das stufenweise gedehnte Material etwas flexibler als das in einem Schritt gedehnte Komposit, was sich auch bei den Bruchpunkten äußert.

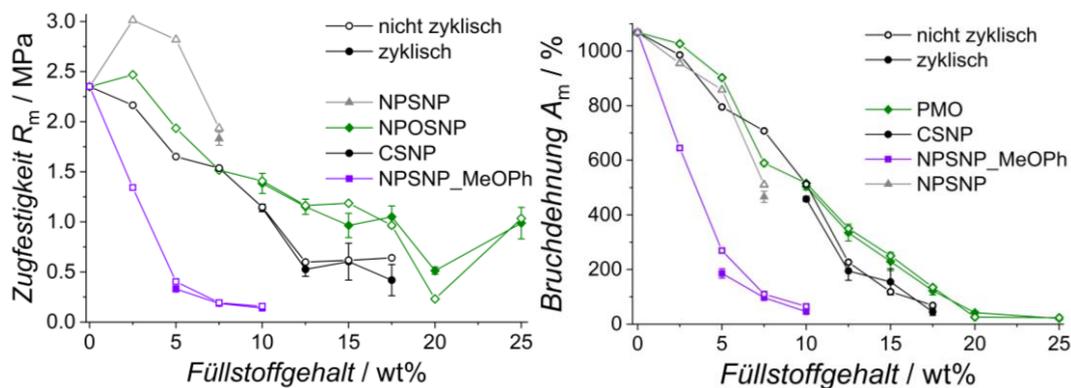


Abb. 78: Links: Auftragung der Zugfestigkeit gegen den Füllstoffanteil. Rechts: Auftragung der Bruchdehnung gegen den Füllstoffanteil. Beide Diagramme enthalten die Resultate der zyklischen Zugtests (gefüllte Symbole) sowie der Zugtests bis zum Bruch (leere Symbole) für Komposite mit NPSNPs (grau), NPSNP\_MeOPh (violett), NPOSNPs (grün) und CSNPs (schwarz) als Füllstoff.

Die in Tab. 14 und Tab. 15 aufgeführten Werte für die Bruchdehnung und Zugfestigkeit sind für eine bessere Übersicht in Abb. 78 graphisch aufgetragen. Anhand der Werte der Zugfestigkeit wird deutlich, dass die Komposite der nicht zyklischen Messung weniger flexibel und minimal fester sind, wenn sie sich ihrem Bruchpunkt nähern, da mehr Kraft aufgewendet werden muss, um das

Kurvenmaximum zu erreichen. Es werden geringere Bruchdehnungen als bei zyklischer Vorbelastung erreicht, was erneut die leicht überlegene Flexibilität der schonender umstrukturierten Proben verdeutlicht. Insgesamt wird deutlich, dass alle Komposite mit zunehmendem Füllstoffanteil weniger flexibel und dehnbar sind. Für alle Proben ist ein nahezu linearer Abfall der Bruchdehnungswerte zu ermitteln. Je mehr Nanopartikel enthalten waren, desto früher trat der Bruch ein. Dabei unterscheiden sich Komposite mit NPSNPs, NPOSNPs und CSNPs nur geringfügig, am resistantesten gegen Brüche sind Komposite mit NPOSNPs, was aufgrund der anisotropen Partikelform, wie schon am Ende von Kapitel 5.1 erläutert, erwartet wurde.<sup>[210]</sup> Komposite mit NPSNP\_MeOPh waren trotz der geringen E-Moduln am wenigsten dehnbar. Dies deutet auf einen mangelnden Materialverbund hin. Die Nanopartikel wirken hier vermutlich nicht nur als Knotenpunkte im Polymernetzwerk, sondern auch als Defekte, an denen Risse ausgebildet werden können. Es wird angenommen, dass die wirkenden schwachen VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen bei der angewendeten Zugspannung den Materialverbund nicht lange aufrechterhalten können, sodass der Materialzusammenhalt lediglich durch die kovalent verknüpften Polymerstränge gewährleistet wird. Da bei steigendem Partikelanteil der relative Anteil des Polymers und damit auch der kovalenten Verknüpfungen abnimmt, ist das Komposit mehr und mehr anfällig für ein Reißen bei Dehnung. Dass für Komposite mit NPSNP\_MeOPh kein starker Materialverbund zustande kommt, wird bestätigt durch die vergleichsweise geringen Werte für die Zugfestigkeit. Nur wenig Kraft war für einen Bruch der Probe notwendig. Mit NPSNPs als Füllstoff hingegen wird das Polymer-Füllstoff-Netzwerk gestärkt durch die relativ hohe Anzahl an Silanolgruppen und durch die daher vermehrt auftretenden Wasserstoffbrückenbindungen; folglich war mehr Kraft zum Zerreißen der Probe nötig.<sup>[211]</sup> Es wird angenommen, dass die NPOSNPs und CSNPs weniger Silanolgruppen als die NPSNPs aufweisen, jedoch mehr als die NPSNP\_MeOPh, deren Modifikation an Silanolgruppen angebunden wurde; die Zugfestigkeitswerte liegen folglich im mittleren Bereich.<sup>[102]</sup> Insgesamt ist für alle Proben mit zunehmender Füllstoffmenge eine geringere Zugfestigkeit zu ermitteln.<sup>[11,211]</sup>

Zusätzlich zur Untersuchung der uniaxialen Materialbeanspruchung erfolgte eine Charakterisierung der viskoelastischen Eigenschaften aller Komposite mittels Rheologie, um daraus Rückschlüsse auf den Materialverbund ziehen zu können. Dazu soll zunächst wiederum qualitativ der jeweilige Kurvenverlauf beschrieben

werden, bevor die wesentlichen Aspekte und charakteristischen Größen im Detail anhand zusammenfassender Diagramme diskutiert werden. Exemplarische Kurvenverläufe für Speicher- und Verlustmodul der Komposite mit NPSNPs und NPSNP\_MeOPh sind in Abb. 79 gezeigt. Die entsprechenden Diagramme für Komposite mit NPOSNPs bzw. CSNPs sind in Abb. 80 bzw. Abb. 81 zu finden.

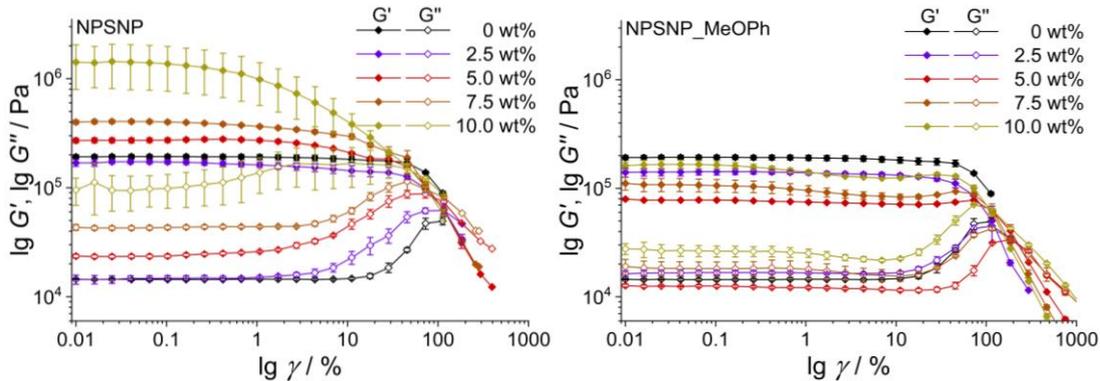


Abb. 79: Auftragung von aus rheologischen Messungen ermittelten Speichermoduln  $G'$  und Verlustmoduln  $G''$  in Abhängigkeit der logarithmischen Dehnung für Komposite mit NPSNPs (links) bzw. NPSNP\_MeOPh als Füllstoff (rechts). Als Referenz dient eine Probe ohne Füllstoffe (schwarz). Der steigende Füllstoffanteil ist farblich in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%) sowie ocker (10.0 wt%) gekennzeichnet.

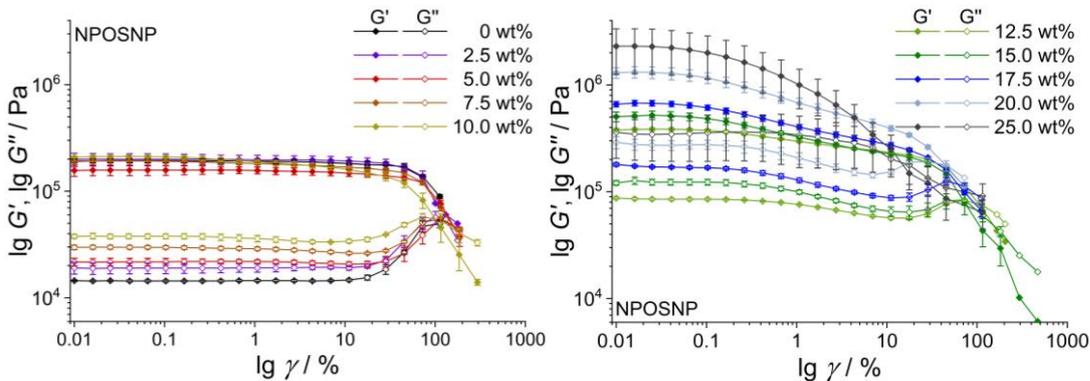


Abb. 80: Auftragung von aus rheologischen Messungen ermittelten Speichermoduln  $G'$  und Verlustmoduln  $G''$  in Abhängigkeit der logarithmischen Dehnung für Komposite mit NPOSNPs als Füllstoff. Zur besseren Übersicht werden die Resultate in zwei Diagrammen dargestellt. Proben mit geringem Füllstoffanteil (0 wt% - 10.0 wt%) sind links bzw. jene mit hohem Füllstoffanteil (12.5 wt% - 25.0 wt%) rechts aufgeführt. Als Referenz dient eine Probe ohne Füllstoffe (schwarz). Der steigende Füllstoffanteil ist farblich gekennzeichnet in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%), ocker (10.0 wt%), hellgrün (12.5 wt%), oliv (15.0 wt%), dunkelblau (17.5 wt%), hellblau (20.0 wt%) sowie dunkelgrau (25.0 wt%).

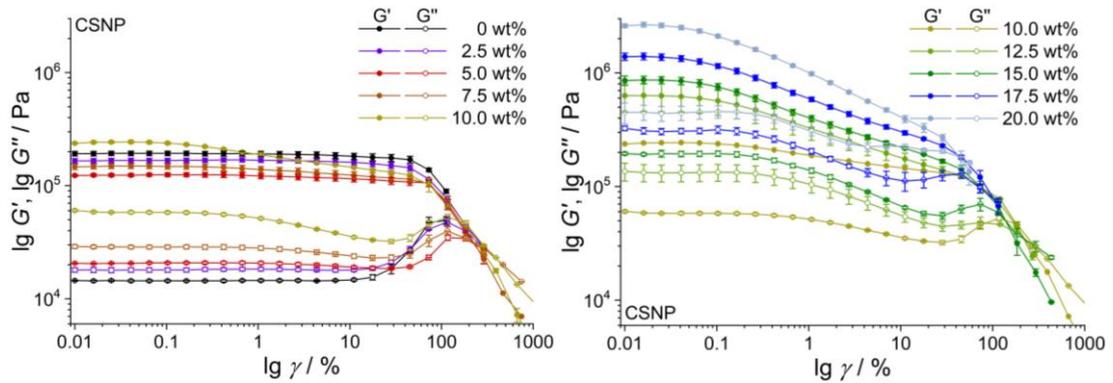


Abb. 81: Auftragung von aus rheologischen Messungen ermittelten Speichermodul  $G'$  und Verlustmodul  $G''$  in Abhängigkeit der logarithmischen Dehnung für Komposite mit CSNPs als Füllstoff. Zur besseren Übersicht werden die Resultate in zwei Diagrammen dargestellt. Proben mit geringem Füllstoffanteil (0 wt% - 10.0 wt%) sind links bzw. jene mit hohem Füllstoffanteil (12.5 wt% - 20.0 wt%) rechts aufgeführt. Als Referenz dient eine Probe ohne Füllstoffe (schwarz). Der steigende Füllstoffanteil ist farblich gekennzeichnet in violett (2.5 wt%), rot (5.0 wt%), orange (7.5 wt%), ocker (10.0 wt%), hellgrün (12.5 wt%), oliv (15.0 wt%), dunkelblau (17.5 wt%) sowie hellblau (20.0 wt%).

Insgesamt ist festzustellen, dass bei allen Proben der Speichermodul größer als der Verlustmodul ist und sie sich somit unbelastet wie viskoelastische Festkörper verhalten.<sup>[181,212]</sup> Es fällt auf, dass Proben mit wenig Füllstoff einen langen linear-viskoelastischen Bereich aufweisen, welcher mit zunehmender Feststoffbeimischung geringer wird<sup>[212]</sup> und der Speichermodul verringert sich mit zunehmender dynamischer Deformation. Gleichzeitig flacht das jeweilige Maximum im Kurvenverlauf des Verlustmoduls immer weiter ab. Das Auftreten dieses Maximums deutet auf eine dehnungsinduzierte Agglomeration hin.<sup>[212]</sup> Mit Ausnahme von zwei Proben (0 wt% und 2.5 wt% NPOSNP) konnten Fließgrenzen ermittelt werden, welche zu kleineren Deformationswerten verschoben sind, wenn Komposite mehr Füllstoff enthalten, was im Einklang mit rheologischen Ergebnissen von SHIM et al.<sup>[212]</sup> für Silica-verstärkte Silicone ist. Zudem fällt auf, dass augenscheinlich inhomogene Proben oder jene, bei denen sich das Herstellen einer homogenen Mischung schwierig gestaltete, deutlich höhere Fehlerbalken aufweisen als der Großteil der Proben, was die Inhomogenität widerspiegelt. Zur detaillierten Beurteilung des Einflusses des Füllstoffanteils auf die Höhe von Speicher- und Verlustmodul ist in Abb. 82 deren jeweiliger Wert im linear-viskoelastischen Bereich (hier: Werte bei 0.01 % Deformation) in Abhängigkeit der jeweiligen Partikelart und -menge aufgetragen.

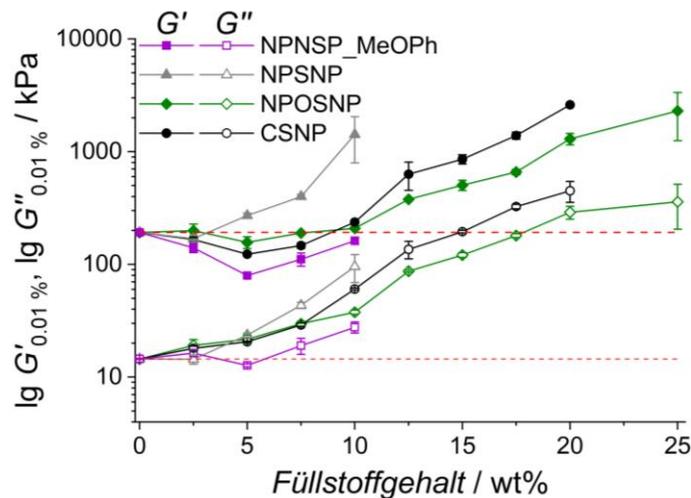


Abb. 82: Auftragung der Speichermoduln  $G'$  (gefüllte Symbole) und Verlustmoduln  $G''$  (leere Symbole) bei einer Deformation von 0.01 % für Komposite mit steigendem Füllstoffanteil. Aufgeführt sind die Ergebnisse für Komposite mit NPSNPs (grau), NPSNP\_MeOPh (violett), NPOSNPs (grün) und CSNPs (schwarz). Mittels roter gestrichelter Linie hervorgehoben sind die Werte der Vergleichsprobe ohne Füllstoff.

Es zeigt sich, dass in allen Fällen eine Erhöhung des Füllstoffgehalts in einem Anstieg des Verlustmoduls resultiert. Somit geht mehr und mehr Energie bei Deformation des Materials irreversibel verloren, vorrangig durch die Wärme, welche durch die zunehmende Reibung zwischen den Partikeln sowie zwischen Partikel und Polymerkette entsteht. Diese Reibungsverluste sind umso ausgeprägter, je stärker die möglichen wirkenden Kräfte sind.<sup>[212]</sup> Der Anstieg des Verlustmoduls ist für Proben mit NPSNP\_MeOPh am geringsten, gefolgt von jenen mit NPOSNPs und CSNPs. Der größte Zuwachs bei den Verlustmoduln resultiert bei Erhöhung des NPSNP-Gehalts, da am meisten Energie benötigt wird, um die wirkenden Wasserstoffbrückenbindungen aufzubrechen. Beim Speichermodul hingegen ist außer für Komposite mit NPSNPs kein stetiger Anstieg mit zunehmendem Füllstoff zu erkennen, vielmehr ähneln die Verläufe der  $G'$ -Kurven in Abb. 82 den jeweiligen Verläufen der E-Moduln, die aus Druck- bzw. Zugtests ermittelt wurden. Dies war zu erwarten, denn unter gewissen Voraussetzungen lässt sich der Dehnmodul aus dem Modul der rheologischen Messungen berechnen.<sup>[181]</sup> Für Partikel mit organischen Bestandteilen sinkt der Wert des Speichermoduls bei geringen Füllstoffanteilen zunächst unter den der Referenzprobe (0 wt%) mit einem Minimum bei 5.0 wt%. Anschließend ist ein nahezu linearer Anstieg zu erkennen. Der Speichermodul repräsentiert den reversibel ins Material eingebrachten Energieanteil, welcher in Form von Bindungsdehnungen oder Strecken der inneren Überstruktur zunächst zur Deformation beiträgt, bei Entlastung jedoch wieder abgegeben wird und zur Rekonstruktion der ursprünglichen Materialstruktur beiträgt. Brüche in der Struktur

hingegen wären irreversibel und finden daher beim Speichermodul keine Berücksichtigung. Bei geringem Füllstoffgehalt sind die lokalen Konzentrationen und damit die Anzahl der an den jeweiligen Polymerketten gebundenen Partikeln vergleichsweise gering. Dies erleichtert die Dehnung der Polymerketten ohne den Materialverbund zu zerstören. Aufgrund der schwachen VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen, welche bei den Organosilica-Nanopartikeln wirken, lassen sich diese Partikel deutlich besser verteilen und es wird daher angenommen, dass diese weniger stark agglomeriert innerhalb des Komposits vorliegen als die NPSNPs.

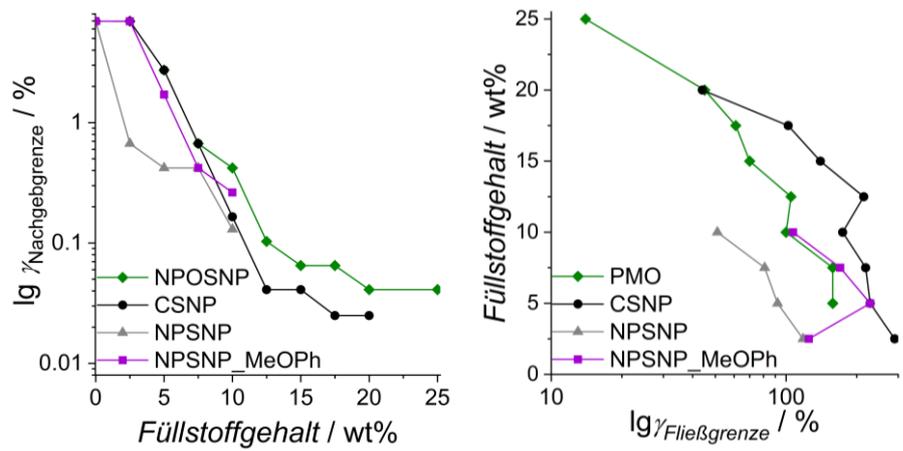


Abb. 83: Auftragung der Nachgebrenze (links) und Fließgrenze (rechts) für Komposite mit steigendem Füllstoffanteil. Aufgeführt sind die Ergebnisse für Komposite mit NPSNPs (grau), NPSNP\_MeOPh (violett), NPOSNPs (grün) und CSNPs (schwarz).

Neben den Speicher- und Verlustmoduln wurden auch die Nachgebrenzen und Fließgrenzen in Abhängigkeit des Füllstoffgehalts ermittelt. Wie in Abb. 83 zu sehen ist und sich bereits bei Betrachtung der Kurvenverläufe für Speicher- und Verlustmodul andeutete, sinkt die Nachgebrenze mit zunehmendem Partikelgehalt unabhängig von der Partikelart. Somit wird der linear-viskoelastische Bereich immer kleiner und immer geringere Deformationen reichen zur irreversiblen Zerstörung der inneren Materialstruktur aus. Dies beruht darauf, dass die Füllstoffe als Verknüpfungspunkte zwischen den Polymerketten dienen und je mehr von ihnen vorhanden sind, desto weniger lassen sich die Polymerketten dehnen oder entwirren, ohne dass die Partikel abgelöst werden. Je mehr Partikel sich vom Verbund lösen, desto mehr Reibungswärme entsteht<sup>[180,212]</sup>, was weiter zum Materialversagen beiträgt. Das viskose Verhalten der Probe nimmt mehr und mehr zu, so ist es auch nicht verwunderlich, dass die Fließgrenze, der Schnittpunkt von Speicher- und Verlustmodul, ab dem das Komposit zu „fließen“ beginnt, mit zunehmendem Füllstoffgehalt abnimmt (siehe Abb. 83).<sup>[181]</sup>

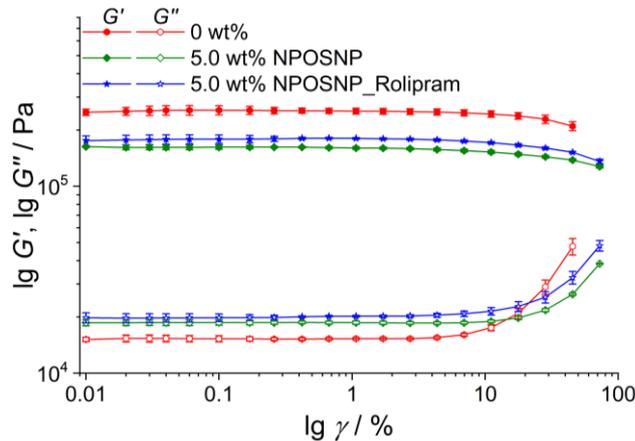


Abb. 84: Auftragung von aus rheologischen Messungen ermittelten Speichermoduln  $G'$  und Verlustmoduln  $G''$  in Abhängigkeit der logarithmischen Dehnung für Komposite ohne Füllstoff (rot), mit 5.0 wt% NPOSNP (grün) sowie in Wasser mit Rolipram beladenen NPOSNPs (blau).

Zusätzlich zu den reinen Nanopartikeln wurden auch mit Rolipram beladene Nanopartikel als Füllstoff für die Komposite verwendet. Abb. 84 zeigt die Speicher- und Verlustmoduln einer 0 wt%-Probe sowie Proben mit 5.0 wt% NPOSNP mit und ohne Rolipram. Es ist erkennbar, dass die Komposite mit NPOSNPs wie für Proben mit 5.0 wt% zu erwarten war, ein verringertes Speichermodul aufweisen und somit etwas weicher sind als die Referenzprobe. Der Verlustmodul hingegen steigt leicht an aufgrund der zunehmenden Reibung durch die beigemischten Partikel. Es ist auffällig, dass die Kurvenverläufe der beladenen und unbeladenen Proben fast deckungsgleich sind und somit durch die Beladung keine nennenswerte Veränderung der mechanischen Eigenschaften eintritt.

Insgesamt ist bei Betrachtung der Resultate der mechanischen Untersuchungen festzustellen, dass sich unabhängig von der Methode der Wahl vergleichbare Trends ergeben. Die größte Versteifung aufgrund zusätzlicher Vernetzungspunkte in Form der Nanopartikel ergeben sich aufgrund der zusätzlich wirkenden starken Wasserstoffbrückenbindungen für Proben mit NPSNPs. Aufgrund der starken Zunahme der Viskosität bei diesen Mischungen sind die Versuche auf Komposite bis 7.5 wt% bzw. teilweise noch 10.0 wt% Nanopartikel begrenzt. Im mittleren Bereich finden sich die Komposite mit CSNPs sowie die mit NPOSNPs, welche vergleichsweise wenige Silanolgruppen und mehr organische Einheiten aufweisen. Daher bilden sie vermehrt auch schwache VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen und weniger Wasserstoffbrückenbindungen aus. Dadurch ist das Limit für homogene Mischungen auch deutlich höher mit 20.0 bzw. 25.0 wt%. Die weichsten Komposite werden unter Beimischung von NPSNP\_MeOPh erhalten, deren Silanolgruppen bei der Modifikation als Anknüpfungspunkte für organische Reste (hier allerdings

unverbrückt) dienen. Gleichzeitig sind die Gruppen hier vermutlich nicht so homogen innerhalb des Materials verteilt wie bei den PMOs. Für alle Partikeltypen außer den NPSNPs zeigen die Komposite ein Minimum im E-Modul bzw. beim Speichermodul für 5.0 wt% Füllstoff, weshalb anzunehmen ist, dass die Partikel als eine Art inhärenter Weichmacher wirken, zumindest für geringe Füllstoffkonzentrationen. Im Gegensatz zu üblichen Weichmachern, die das Problem aufweisen, dass die Weichmacher das Komposit mit der Zeit verlassen und das Komposit spröder wird<sup>[205]</sup>, sind sie hier am Füllstoff verankert oder integraler Bestandteil desselben; somit sollten die mechanischen Eigenschaften langfristig unverändert bleiben.

Aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse wird deutlich, dass sich die mechanischen Eigenschaften der Komposite sowohl durch die Wahl des Füllstoffes als auch durch deren Gehalt innerhalb der Proben unterschiedlich einstellen lassen und diese Materialien daher sehr vielseitig sind. Es kann sowohl eine Verstärkung des Materialverbundes als auch eine Erweichung erzielt werden und somit sind die Komposite individuell in einem Bereich des E-Moduln von 0.3 – 4.0 MPa an die beabsichtigte Anwendung angepasst werden. Als Beispiele für eine mögliche Nutzung als weiches Implantat ist der Einsatz als Umhüllung eines Cochlea-Implantats ( $E = 0.45 \text{ MPa}$ )<sup>[26]</sup> zu nennen, wofür sich ein Komposit mit 7.5 wt% CSNPs eignen könnte. Als vergleichsweise festeres Material könnte beispielsweise ein Siliconkomposit mit NPOSNPs zwischen 17.5-20 wt% als Knorpelersatz im Mittelohr ( $E = 2.8 \text{ MPa}$ )<sup>[27]</sup> geeignet sein.

### 5.2.3 Ergebnisse erster *in vitro*-Untersuchungen

Im Hinblick auf eine mögliche Anwendung als Biomaterial sind Zelltests zur Untersuchung der Zytokompatibilität auf Kompositoberflächen mit NPOSNPs durchgeführt worden. Als Referenz diente jeweils Silicon ohne Füllstoffe, da für das Silpuran® 2430 bereits vom Hersteller nach ISO 10993-5 festgestellt wurde, dass dieses nicht zytotoxisch ist.<sup>[194]</sup> Die verwendeten Zelllinien waren murine Fibroblasten (L-929), humane Lungenkarzinomzellen (A549) sowie humane mesenchymale Stammzellen (AD47N), wobei jedoch anzumerken ist, dass diese nur als erster Anhaltspunkt für die Einschätzung der Zytotoxizität dienen sollen. Aufgrund der spezifischen Interaktion von Zellen mit dem untersuchten Material sind auf jeden Fall Untersuchungen anhand von Zelltypen des späteren Wirkortes bzw. innerhalb von *in-vivo*-Systemen nötig.<sup>[72]</sup> Allerdings sind mesenchymale

Stammzellen dazu fähig, in verschiedene Zelltypen zu differenzieren und können daher als Anhaltspunkt bezüglich der Toxizität für verschiedenste Zellen genutzt werden.<sup>[202]</sup> Mikroskopische Aufnahmen der Zellen auf der Siliconoberfläche konnten nicht aufgenommen werden, da die untersuchten Komposite aufgrund der zu dem Zeitpunkt der Durchführung noch mangelhaften SDA-Entfernung dunkelbraun waren und zudem der beim Zelltest verwendete Farbstoff vom Komposit aufgesaugt wurde. Insgesamt war aufgrund der Hydrophobie des Silicons erwartungsgemäß eine schlechte Zelladhäsion zu beobachten.<sup>[59,107]</sup> Die Ergebnisse für die Zellviabilität der jeweiligen Zelllinien auf Kompositen mit einem Füllstoffanteil von 10.0 wt% NPOSNPs mit und ohne Rolipram sind in Abb. 85 dargestellt.

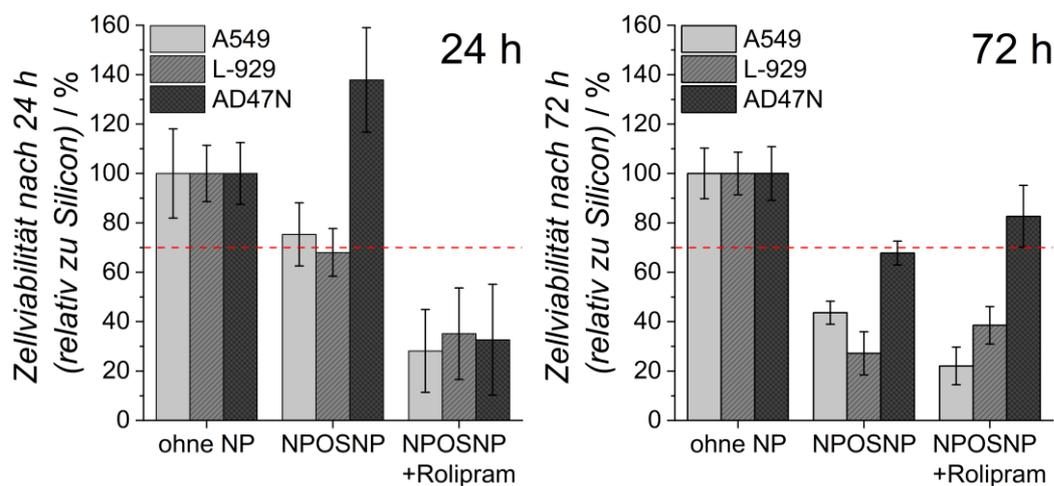


Abb. 85: Zellviabilitäten in Relation zu Siliconproben mit 0 wt% Füllstoff nach 24 h (links) bzw. 72 h (rechts). Untersucht wurden 10.0 wt%-ige NPOSNP-Komposite mit und ohne Roliprambeladung mittels CTB-Assay anhand der Zelllinien muriner Fibroblasten (L-929), humaner Lungenkarzinomzellen (A549) sowie humaner mesenchymaler Stammzellen (AD47N). Die nach ISO 10993-5 definierte Grenze der Zytokompatibilität von 70 % ist rot markiert.

Insgesamt weisen nahezu alle Komposite deutlich verringerte Überlebensraten auf, was zum einen auf der mangelhaften Adhäsion der Zellen aufgrund der hydrophoben Oberfläche beruhen wird, da die Zellen direkt auf den Siliconoberflächen kultiviert worden sind. Aufgrund der Hydrophobie ist das Silicon ein ungünstiger Untergrund ist,<sup>[107]</sup> wodurch aufgrund der mangelnden Adhäsion die Viabilität der Zellen eingeschränkt ist oder sie absterben.<sup>[213]</sup> Im Anwendungsfall sollten die Komposite daher an Stellen eingesetzt werden, an denen eine Zelladhäsion unerwünscht ist. Empfehlenswert für eine Einschätzung der Eignung von Kompositen als Biomaterial wäre ein Zytotoxizitätstest mit Extrakten der Komposite, um zu untersuchen, ob evtl. toxisch wirkende Substanzen freigesetzt werden. Aufgrund von Kontaminationen waren Ergebnisse eines solchen Tests jedoch nicht auswertbar. Die Abgabe toxischer Substanzen könnte ebenfalls ein Grund für die insgesamt geringen Zellviabilitäten

sein. Die für die Komposite verwendeten Nanopartikel waren aufgrund mangelnder SDA-Entfernung (Diskussion dazu siehe Abschnitt 5.1.1.1) braun. Es kann an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden, dass SDA-Reste aus den Proben diffundierten und die Überlebensraten der Zellen negativ beeinflussten. Um dem zukünftig entgegenzuwirken, wurde eine zufrieden stellende Extraktions- und Calcinationsprozedur für die Nanopartikel entwickelt. Die daraus resultierenden Partikel müssen jedoch noch mittels Zelltest charakterisiert werden.

Trotz der insgesamt geringen Überlebensraten sollen die Ergebnisse der bisher erfolgten Zelltests jedoch diskutiert werden. Es zeigt sich, dass das Überleben der Zellen im Vergleich zur Referenz für Fibroblasten und Lungenkarzinomzellen verringert war, wobei dies nach 72 h Kultivierungszeit noch deutlicher festzustellen ist. Lediglich für Komposite mit unbeladenen NPOSNPs nach 24 h ist im Fall der A549-Zellen ein Wert oberhalb der als nicht zytotoxisch einzustufenden 70 %-Marke zu erkennen. Dies ist aber trotz scheinbar mangelnder Zytokompatibilität als positiv zu erachten, da sowohl Karzinomzellen als auch Anhaftungen von Gewebe in Form von Fibroblasten in Implantatnähe bzw. auf dem Implantat (z.B. Cochlea-Elektrode) unerwünscht sind.<sup>[107]</sup> Die deutlich empfindlicheren Zelllinien, die mesenchymalen Stammzellen,<sup>[85]</sup> weisen hingegen deutlich höhere Werte für die Zellviabilität auf, wovon die der Komposite mit unbeladenen NPOSNPs sogar jene der Referenzmaterialien nach 24 h deutlich übersteigen. Auch nach 72 h Kultivierungszeit zeigen sowohl beladene als auch unbeladene Komposite Werte bei bzw. über 70 % Überlebensrate und sind daher als nicht zytotoxisch anzusehen. Lediglich nach 24 h war für die AD47N-Zellen eine deutlich geringere Überlebensrate dieser sehr empfindlichen Zellen ermittelt worden, welche im Zusammenhang mit dem Rolipram stehen kann. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass das Rolipram im Hinblick auf Anwendungen im Innenohr in Betracht gezogen wird und daher auch an dort auftretenden Zelltypen untersucht werden sollte. Somit sollte den Ergebnissen hier anhand zielortfremder Zellen nicht allzu viel Bedeutung beigemessen werden.

### **5.3 Entwicklung von Freisetzungssystemen**

Die Anwendung als Biomaterial soll in Form von wirkstofffreisetzenden Materialien erfolgen, daher wurde untersucht, ob Freisetzungen mittels der synthetisierten Materialien möglich sind und welcher Freisetzungsmechanismus jeweils vorliegt. Der Schwerpunkt liegt dabei zunächst auf dem neuroprotektiven Wirkstoff Rolipram,

welcher im Rahmen des Exzellenzclusters „Hearing4all“ für Anwendungen innerhalb des Cochlea-Implantats im Innenohr getestet wurde.<sup>[118]</sup> Dieser kam in den NPOSNPs sowie in den Siliconkompositen zum Einsatz. Im zweiten Unterkapitel werden Kombinationen aus hydrophoben und hydrophilen Substanzen für das Kern-Schale-System getestet. Dabei wird für einen Konzeptnachweis zunächst auf die Freisetzung verschiedener Farbstoffe eingegangen. Anschließend werden die Experimente vorgestellt, mithilfe derer das Konzept einer sequentiellen Freisetzung auf Wirkstoffe übertragen werden sollte. Als Medikamentenkombinationen wurden dabei einerseits die im Mittelohr bereits verwendeten Wirkstoffe Ciprofloxacin, ein hydrophobes Antibiotikum, sowie Dexamethasonphosphat, ein hydrophiler Entzündungshemmer, eingesetzt.<sup>[113]</sup> Andererseits wurde eine Kombination aus hydrophobem Ibuprofen (Schmerzmittel) und hydrophilem Procainhydrochlorid (Anästhetikum) getestet.

### 5.3.1 Rolipram freisetzende Systeme

Die Freisetzung von Rolipram wurde sowohl für die NPOSNPs als auch für Siliconkomposite mit den Füllstoffen NPOSNPs bzw. NPSNP\_MeOPh, welche als Referenz zu vorherigen Arbeiten dienen, untersucht. Die Freisetzungskurven der Experimente mit pulverförmigen NPOSNPs sind in Abb. 86 zu finden. Gezeigt sind dabei Kurven für Proben, deren Beladungszeit sich in ihrer Dauer unterschied. Es ist auffällig, dass deutlich mehr Rolipram freigesetzt wird, wenn über einen längeren Zeitraum (hier: drei Tage) beladen wurde mit einer Gesamtmenge von  $36.3 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  nach sieben Tagen, wohingegen nach einer Beladung über zwei Tage die freigesetzte Menge an Rolipram nach sieben Tagen  $18.7 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  beträgt. Da in beiden Fällen das gleiche Material verwendet wurde, ist es nicht verwunderlich, dass sich der Verlauf ähnelt. Etwa die Hälfte der freigesetzten Substanzmenge verlässt die Partikel innerhalb der ersten acht Stunden, gefolgt von einer nahezu linearen Freisetzung im Zeitraum von einem bis vier Tagen bevor letztendlich ein Plateau erreicht wird und kaum noch Rolipram abgegeben wird. Der größere Plateauwert für die über drei Tage beladene Probe wird auf eine insgesamt höhere Beladung zurückgeführt, da in diesem Fall mehr Zeit für die Diffusion in die Partikel und Adsorption des Roliprams an das Trägermaterial zur Verfügung stand. Dennoch ist mit Adsorptionen außerhalb des Porensystems an der äußeren Partikeloberfläche zu rechnen, wodurch jenes Rolipram innerhalb eines Freisetzungsexperimentes zuerst abgegeben werden würde und dies die rasche Abgabe zu Beginn der Versuche (erste acht Stunden) zur Folge

hat. Der restliche Kurvenverlauf hingegen erinnert an eine diffusionsgesteuerte Freisetzungskinetik, der Wirkstoff wird nach und nach aus dem porösen Material herausgespült.

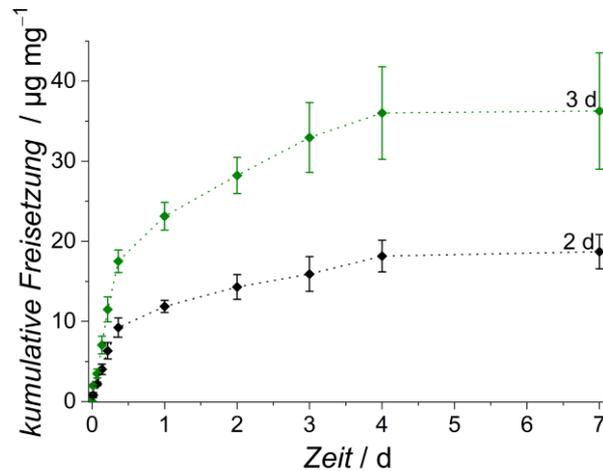


Abb. 86: Kumulierte Freisetzung von Rolipram freisetzenden NPOSNPs, welche über einen Zeitraum von 2 d (schwarz) bzw. 3 d (grün) in Wasser (1 mM) beladen wurden. Diese Ergebnisse beruhen im Gegensatz zu anderen Roliprammessungen auf UV/Vis-Detektionen und liegen aufgrund des Störsignals der Biphenylen-Einheiten wahrscheinlich bei höheren Werten, da deren Absorbanz mitgemessen wurde.

Die resultierenden Freisetzungskurven aus Experimenten mit Siliconkompositen sind in Abb. 87 dargestellt.

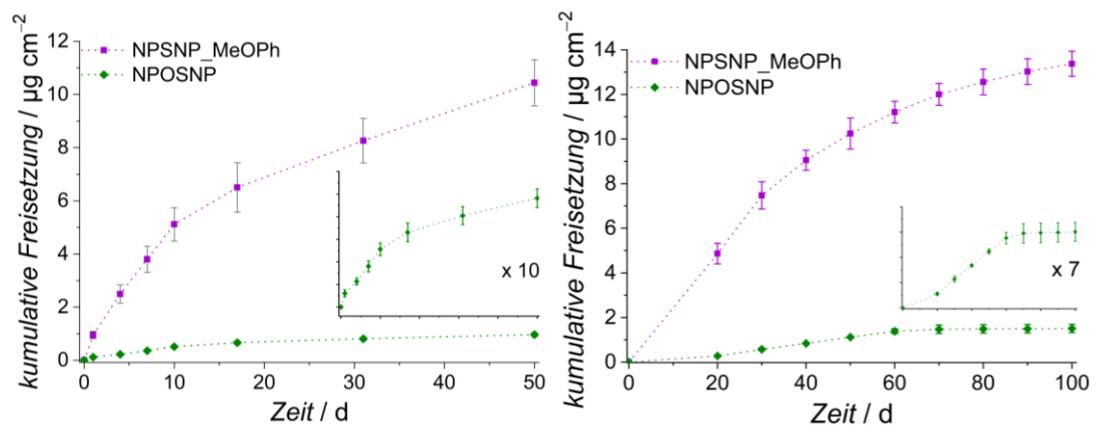


Abb. 87: Ergebnisse der Freisetzung von Rolipram aus Siliconkompositen mit je 8 wt% der Füllstoffe NPOSNP (grün) bzw. NPSNP\_MeOPh (violett) über einen Gesamtzeitraum von 50 d (links) und 100 d (rechts). Aufgrund der geringen Freisetzung der Komposite mit NPOSNP im Vergleich zu denen mit NPSNP\_MeOPh sind die grünen Freisetzungskurven nochmals vergrößert gezeichnet.

Am Auffälligsten beim Vergleich der Resultate für Komposite mit NPOSNPs bzw. NPSNP\_MeOPh ist die Differenz der freigesetzten Gesamtmenge. Für NPSNP\_MeOPh enthaltende Komposite wurden  $10.4 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 50 d bzw.  $13.4 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 100 d freigesetzt, wohingegen für Komposite mit NPOSNPs nur  $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 50 d bzw.  $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 100 d abgegeben wurden. Da die

Beladungsbedingungen identisch waren, ist dieser Unterschied vermutlich auf die Interaktion zwischen Wirkstoff und Trägermaterial zurückzuführen. Dabei wird angenommen, dass hauptsächlich  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen auftreten, welche zwischen dem aromatischen Ring im Zentrum des Roliprams und den aromatischen Einheiten der NPOSNPs bzw. den Methoxyphenylgruppen der NPSNP\_MeOPh wirken. Im Gegensatz zum Organosilica tritt bei den funktionalisierten Silica-Nanopartikeln aufgrund der Methoxygruppe ein elektronenschiebender Effekt auf und es ist davon auszugehen, dass die funktionellen Gruppen nicht homogen innerhalb des Porensystems verteilt sind, da eine postsynthetische Modifikation durchgeführt wurde, wohingegen beim Organosilica die funktionellen Gruppen als Bestandteil des Präkursors homogen in der Porenwand verteilt sind. Somit ist anzunehmen, dass das Rolipram innerhalb der NPOSNPs immer gleich orientiert vorliegt, wohingegen die Orientierung innerhalb der Silica-Nanopartikel abhängig von der lokal vorliegenden Anzahl und Ausrichtung der funktionellen Gruppen abhängt. Da die Orientierung des Roliprams einen Einfluss die Stärke der wirkenden Kräfte zwischen den aromatischen Systemen haben kann,<sup>[214]</sup> wird angenommen, dass der Wirkstoff innerhalb des PMOs stärker gebunden ist und daher nicht vollständig freigesetzt werden kann.

Diese Annahme ist im Einklang mit Resultaten der Beladung. Für NPOSNPs konnte mittels HPLC ein Wert von  $6.8 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (50 d) bzw.  $6.6 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (100 d) ermittelt werden, für NPSNP\_MeOPh ein Wert von  $5.8 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (50 d und 100 d). Somit liegen die Werte der eingelagerten Roliprammengen in einer ähnlichen Größenordnung, wobei die Beladungsmenge der NPOSNPs noch etwas höher war, was für eine effektive Interaktion der aromatischen Systeme spricht. Da jedoch nahezu zehnmal mehr Rolipram aus den NPSNP\_MeOPh-Kompositen freigesetzt wurde, spricht dies dafür, dass die Wechselwirkungen zwischen Rolipram und den Biphenylen-Einheiten der NPOSNPs so stark sind, dass sie den Wirkstoff nur in geringem Maße freigeben.

### **5.3.2 Entwicklung eines sequentiell freisetzenden Systems von zwei verschiedenen Substanzen aus denselben Partikeln**

In diesem Abschnitt werden die Freisetzungversuche für die CSNPs vorgestellt. Der besondere Aufbau der Partikel, welche aus zwei Materialien mit unterschiedlichem chemischen Charakter aufgebaut sind, soll ausgenutzt werden, um ein duales Freisetzungssystem zu erhalten, welches im Idealfall zu einer sequentiellen Abgabe

beider Substanzen in der Lage sein soll. Um den Erfolg dieses Konzeptes zu bestätigen, erfolgen zunächst Versuche mit Farbstoffen als Modellsubstanzen. Als hydrophober Farbstoff, dessen bevorzugte Einlagerung in der hydrophoben Hülle erwartet wird, dient Fluorescein, wohingegen im hydrophilen Kern mit einer Anreicherung des verwendeten hydrophilen Farbstoffes Methyleneblau zu rechnen ist.

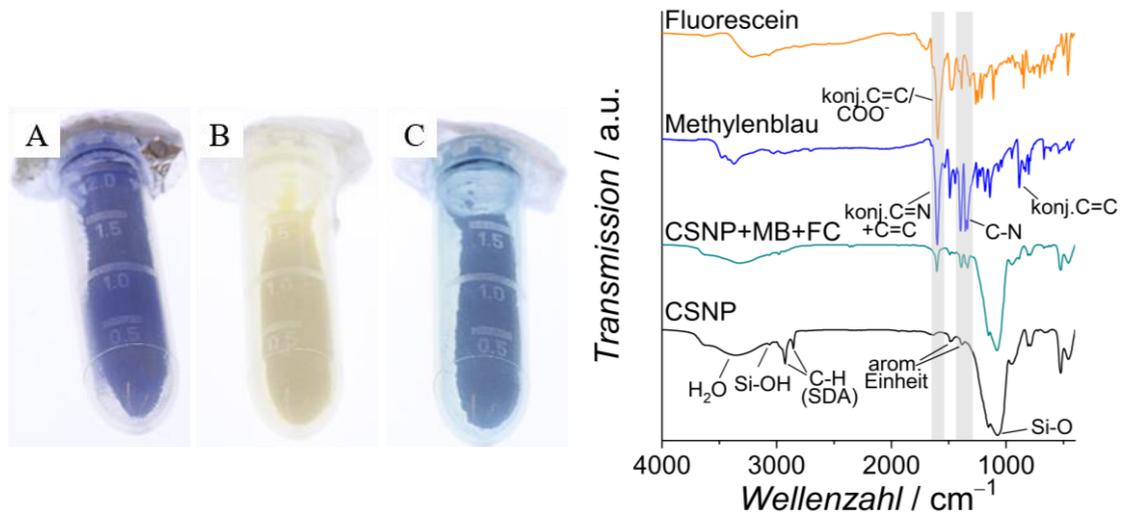


Abb. 88: Links: Fotografien der CSNPs nach der Beladung mit Methyleneblau (A), Fluorescein (B) sowie beiden Farbstoffen (C); zuvor waren sie weiß. Rechts: Vergleich der IR-Spektren von unbeladenen CSNPs (schwarz) mit Spektren der Farbstoffe (MB=blau; FC=orange) sowie dem Spektrum der mit Farbstoffen beladenen CSNPs (grün). Grau hervorgehoben sind die nach der Beladung zusätzlich messbaren Schwingungsbanden, welche den Farbstoffen zugeordnet werden können.

Nach der Beladung ist eine deutliche Farbänderung der zuvor weißen CSNPs festzustellen (siehe Abb. 88 links). Zum analytischen Nachweis einer erfolgreichen Beladung der CSNPs werden die mittels IR-Spektroskopie ermittelten Schwingungsbanden betrachtet. In Abb. 88 gezeigt sind Spektren der CSNPs vor (schwarz) und nach der Beladung mit beiden Farbstoffen (grün) sowie Vergleichsspektren der reinen Farbstoffe. Anhand der nach der Beladung zusätzlich messbaren Schwingungsbanden, welche mit Schwingungsbanden der reinen Farbstoffe übereinstimmen, ist ebenfalls von einer erfolgreichen Beladung auszugehen. Ebenso ist ein zusätzlicher Massenverlust in der Thermogravimetrie (Beispiel siehe Abb. 89) im Vergleich zu unbeladenen CSNPs zu ermitteln, welcher den Gastsubstanzen zuzuordnen ist. Unter Berücksichtigung des Massenanteils durch adsorbierte Lösungsmittel kann ein Massenanteil an Farbstoff von 5.0 wt% für CSNP\_MB sowie 2.0 wt% für CSNP\_FCMB ermittelt werden. Für CSNP\_FC ist kaum ein Unterschied zwischen Blindprobe und beladener Probe in thermogravimetrischen Messungen auszumachen, es ist von einer sehr geringen Beladung auszugehen.

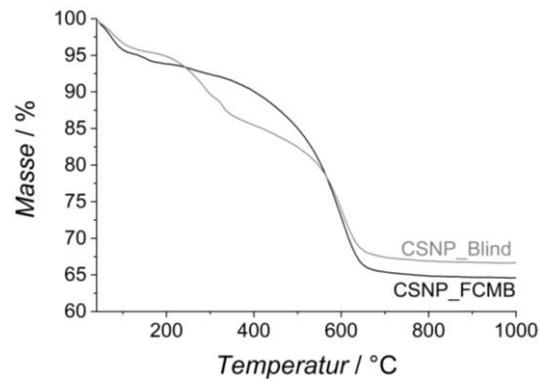


Abb. 89: Vergleich der thermogravimetrischen Messungen von beladenen CSNP\_FCMB (schwarz) und unbeladenen CSNP\_Blind (grau).

In anschließenden Freisetzungsexperimenten wurden die in Abb. 91 dargestellten Kurven erhalten. Die wesentlichen Unterschiede des dualen Systems im Vergleich zu den mit jeweils einem Farbstoff beladenen Referenzpartikeln sind bereits über einen Zeitraum von 28 d auszumachen. Eine Auswahl an Überständen für den genannten Zeitraum ist für die duale Freisetzung sowie für die Referenzproben in Abb. 90 gezeigt, da bereits an der Färbung dieser Lösungen die Farbstofffreisetzung ausgemacht werden kann. Fotografien der Überstände für jeden Zeitabstand und jeden Farbstoff sind im Anhang in Abb. 123 - Abb. 125 zu finden.

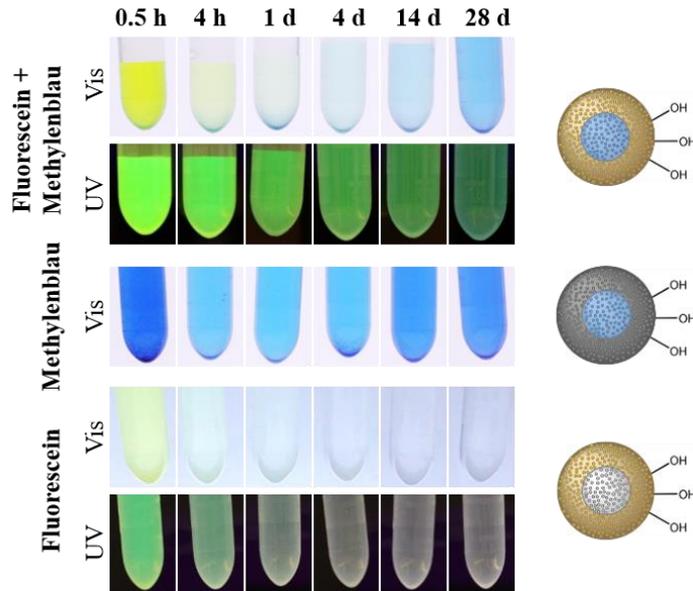


Abb. 90: Auswahl von Überstandslösungen der dualen Freisetzung von gelbem, hydrophoben Fluorescein und blauem, hydrophilen Methyleneblau über einen Zeitraum von 28 d (oben) sowie der Referenzproben mit jeweils einem Farbstoff (Mitte = MB; unten = FC). Wenn Fluorescein enthalten war, sind zusätzlich Fotografien der Überstände bei Bestrahlung mit UV-Licht dargestellt (UV).

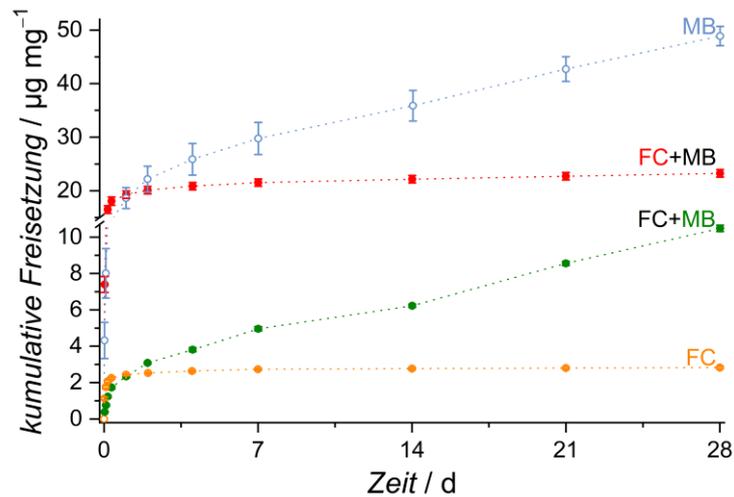


Abb. 91: Freisetzungskurven der mit Farbstoffen beladenen CSNPs über einen Zeitraum von 28 d. Gezeigt sind Kurven der mit jeweils nur einem Farbstoff beladenen Nanopartikel in hellblau (Methylenblau) bzw. orange (Fluorescein) sowie die Resultate für die mit beiden Farbstoffen beladenen CSNPs. Die rote Kurve zeigt die Fluorescein-Freisetzung aus den CSNP\_FCMB, die grüne Kurve die Methylenblau-Freisetzung aus denselben Partikeln.

Die Freisetzung des dualen Systems wurde insgesamt über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt, die entsprechenden Kurven sind in Abb. 92 aufgeführt.

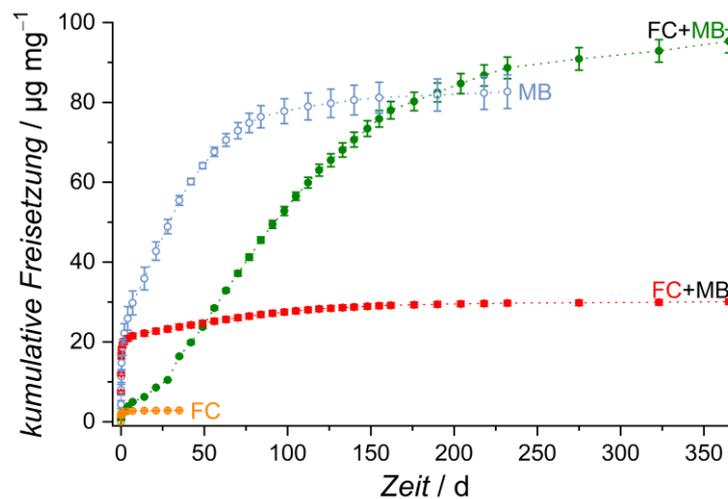


Abb. 92: Freisetzungskurven der mit Farbstoffen beladenen CSNPs über einen Zeitraum von einem Jahr. Gezeigt sind Kurven der mit jeweils nur einem Farbstoff beladenen Nanopartikel in hellblau (Methylenblau) bzw. orange (Fluorescein) sowie die Resultate für die mit beiden Farbstoffen beladenen CSNPs. Die rote Kurve zeigt die Fluorescein-Freisetzung aus den CSNP\_FCMB, die grüne Kurve die Methylenblau-Freisetzung aus denselben Partikeln.

Die Freisetzung der Referenzproben wurde jeweils beendet, wenn kein Farbstoff mehr detektiert werden konnte, folglich enden die zugehörigen Kurven früher. Es zeigt sich, dass für das duale sowie das Referenzsystem im Falle des hydrophoben Fluoresceins eine fast ausschließliche Farbstoffabgabe zu Beginn zu ermitteln ist, was auch an der intensiven gelben Färbung der Überstände zu Beginn der Freisetzung erkennbar ist. Dies spricht für eine schwache Interaktion mit den Nanopartikeln sowie einen kurzen Diffusionsweg. Folglich deutet dies auf die

erwartete Anlagerung des Fluoresceins in der hydrophoben Schale der CSNPs hin. Auffällig ist, dass sich die abgegebene Menge an Fluorescein aus dem dualen System und aus der Vergleichsprobe deutlich unterscheiden. Es wird angenommen, dass zwischen den aromatischen Einheiten des Fluoresceins und des Methylenblaus  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen auftreten, da bereits von YAZDANI et al.<sup>[160]</sup> und GHANADZADEH GILANI et al.<sup>[164]</sup> beschrieben wurde, dass Methylenblau zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen innerhalb von Lösungen neigt, welche üblicherweise zu Dimerbildungen führen. In diesem Fall könnte eine Interaktion zwischen Fluorescein und Methylenblau dazu führen, dass das Fluorescein vom hydrophilen Methylenblau tiefer in die Partikel gezogen wurde. Es ist anzunehmen, dass die treibende Kraft für die Anreicherung des Methylenblaus im Kern des Partikels elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den negativ geladenen Silanolgruppen des hydrophilen Silica-Kerns und dem positiv geladenen Methylenblau ist.<sup>[163]</sup> Für eine solche Anreicherung sprechen auch die erhaltenen Freisetzungskurven. Für Methylenblau ist zunächst ein langsamerer linearer Anstieg über einen langen Zeitraum festzustellen, was aus einem längeren Diffusionsweg des hydrophilen Farbstoffes resultiert. Nahezu lineare Freisetzungskurven von Methylenblau aus Silica-Partikeln wurden auch von ZHANG et al.<sup>[49,50]</sup> berichtet, wobei das Methylenblau dort synthesebedingt im Zentrum eingeschlossen und dessen Position im Partikel mittels Elektronenenergieverlustspektroskopie nachgewiesen wurde. Die Abgabe im Falle des dualen Systems ist noch langsamer als bei der Vergleichsprobe, welche lediglich Methylenblau und kein Fluorescein enthielt. Dies ist auch an der Färbung der jeweiligen Überstände ersichtlich, welche beim Referenzsystem durchgängig blau ist, beim dualen System hingegen findet ein Farbumschlag von gelb über grün zu blau statt, folglich wird das Methylenblau verzögert abgegeben. Dies beruht darauf, dass beim dualen System die Poren der Schale mit Fluorescein gefüllt sind, wohingegen bei der Referenzprobe mehr Raum in der Hülle vorhanden ist und Methylenblau auch aufgrund von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zu den organischen Einheiten des Organosilicas in der Hülle adsorbiert sein kann.

In weiteren Experimenten wurden untersucht, ob der Konzeptnachweis mittels der Farbstoffe auf Kombinationen von Wirkstoffen zu übertragen ist. Im Hinblick auf eine mögliche Anwendung im Rahmen von Ohrimplantaten ist die erste getestete Kombination eine Wirkstoffmischung aus dem hydrophilen Dexamethasonphosphat und dem hydrophoben Ciprofloxacin. Eine simultane Beladung gestaltete sich

aufgrund der geringeren Löslichkeit des Ciprofloxacins schwierig, für die Beladung konnten nur geringe Konzentrationen ( $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) verwendet werden. Die daraus resultierenden Freisetzungsergebnisse sind in Abb. 93 dargestellt. Für alle Proben ist ein „burst release“ festzustellen, nahezu die gesamte Wirkstoffmenge wird zu Beginn innerhalb der ersten acht Stunden abgegeben. Die größten Werte werden dabei vom Dexamethasonphosphat erzielt, wobei das Referenzsystem etwas höhere Werte als das ebenfalls mit Ciprofloxacin beladene System erreicht, da bei letzterem auch Porenraum vom Ciprofloxacin belegt wird, was die Gesamtmenge an eingelagertem Dexamethasonphosphat limitiert. Die Ciprofloxacin-Freisetzung erzielt zwar sowohl für das duale als auch für das Referenzsystem geringere Gesamtmengen nach 14 d, die zugehörigen Kurven weisen jedoch im Bereich von acht Stunden bis etwa Tag 2 einen im Vergleich zu reinem Dexamethasonphosphat (blaue Kurve) deutlich schwächer ansteigenden bzw. ansatzweise linearen Anstieg auf.

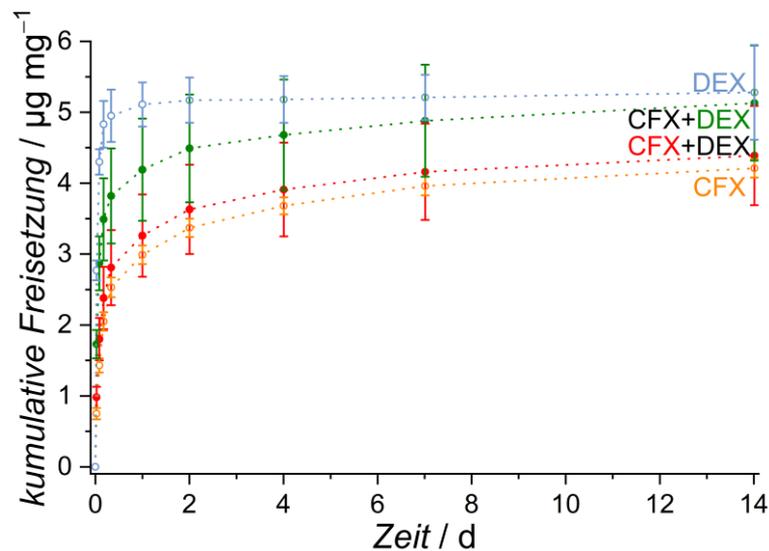


Abb. 93: Freisetzungskurven für mit Wirkstoff beladene CSNPs bei einer Konzentration der Stammlösung von  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  (pH 2). Die hellblaue Kurve zeigt die Resultate für hydrophiles Dexamethasonphosphat, die orange Kurve die Ergebnisse für Ciprofloxacin, beide sind jeweils nur mit einem Wirkstoff beladen. Die Kurven der zweifach beladenen (hier gleichzeitig) CSNPs sind für die Freisetzung von Ciprofloxacin in rot, für Dexamethasonphosphat in grün aufgeführt.

Dies deutet auf eine verzögerte Freisetzung und somit eine Adsorption im weiter innen liegenden Teil der CSNPs hin, obwohl das Ciprofloxacin als hydrophobe Komponente dienen sollte und daher eine Anreicherung in der Hülle erfolgen sollte. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass zum Lösen des Ciprofloxacins eine pH-Wertänderung erfolgen musste. Bei pH 2 liegen die Moleküle positiv geladen vor, sind also ebenfalls hydrophil. Zudem ist bei positiven Ladungen mit einer elektrostatischen Interaktion zu den negativ geladenen Silanolgruppen zu rechnen,

was die Freisetzung verzögert und somit zu den Beobachtungen passt. Auch für die Dexamethasonphosphat-Freisetzung des dualen Systems ist von acht Stunden bis Tag 2 eine verzögerte Abgabe zu beobachten. Es wird vermutet, dass dies wie schon bei den Farbstoffen auf Interaktionen zwischen den verschiedenen Gastmolekülen beruht, allerdings wirken hier höchstwahrscheinlich eher elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Ciprofloxacin und dem negativ geladenen Dexamethasonphosphat. Insgesamt fällt bei dieser Freisetzung auf, dass die nach 14 d abgegebenen Mengen mit maximal  $4.2 - 5.2 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  recht gering sind, was auf die geringe Konzentration der Stammlösung bei der Beladung zurückgeführt wird. Um die Beladungsmenge und daraus resultierend auch die Freisetzungsmengen zu steigern, wurde eine zweistufige Beladung (siehe Schema in Abb. 26) entwickelt, bei der die Partikel nacheinander in höher konzentrierten Lösungen der einzeln gelösten jeweiligen Wirkstoffe gegeben wurden. Für die Referenzen erfolgten auch Lagerungen in Wasser zu verschiedenen Beladungszeitpunkten. Die Ergebnisse der zugehörigen Freisetzungsversuche sind in Abb. 94 zu finden.

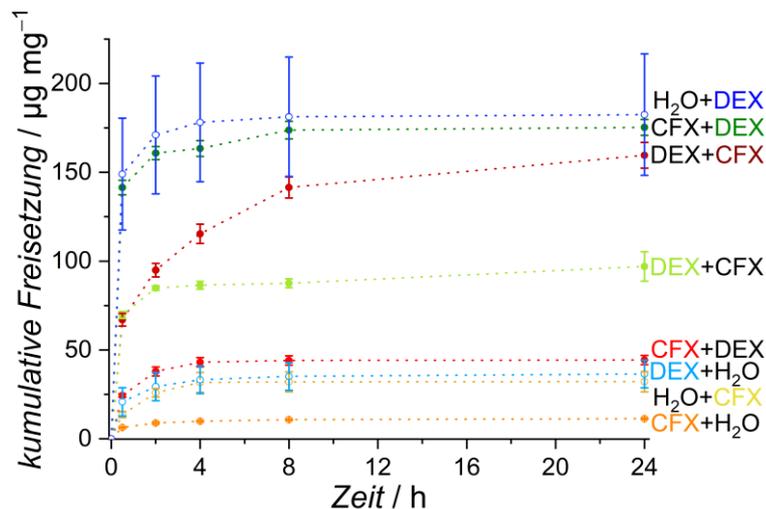


Abb. 94: Freisetzungskurven für Dexamethasonphosphat (DEX) und/oder Ciprofloxacin beladene CSNPs, welche mit 60 mM Lösungen in einer zweistufigen Beladung (siehe Schema in Abb. 26) mit Wirkstoffen versetzt wurden. Die jeweilige Beschriftung kennzeichnet die Reihenfolge, in der beladen bzw. in Wasser gelagert wurde. Lediglich die Blindprobe (H<sub>2</sub>O+H<sub>2</sub>O) ist nicht aufgeführt, da keine Signale detektiert wurden. Farblich markiert ist jeweils die Komponente, auf die sich der Kurvenverlauf bezieht. Alle Proben mit „H<sub>2</sub>O“ im Namen dienen als Referenzen für jeweils nur einfach mit Wirkstoff beladene Partikel. Die Proben „CFX+DEX“ bzw. „DEX+CFX“ sind die zweifach beladenen Proben.

Die nun erzielten Gesamtmengen freigesetzter Wirkstoffe sind deutlich größer als zuvor. Die Referenzproben stimmen in ihrer Lage mit den vorherigen Ergebnissen bzw. mit den Erwartungen überein. Proben, die im ersten Beladungsschritt in Wasser und im zweiten Schritt in der Wirkstofflösung lagerten, weisen höhere

Gesamtmenge auf als jene, die nach der Wirkstoffbeladung nochmals in Wasser gelagert wurden, da anzunehmen ist, dass bei Letzteren im zweiten Schritt der Wirkstoff zum Teil wieder aus den Partikeln diffundiert ist. Wie schon in der vorherigen Wirkstofffreisetzung weist die Probe, die lediglich Dexamethasonphosphat enthält, die größte Menge auf und die Werte des nur mit Ciprofloxacin beladenen Systems liegen unter denen des dualen Systems. Beim dualen System ist, wie schon bei den Referenzen, die freigesetzte Menge höher, wenn der entsprechend gemessene Wirkstoff im zweiten Beladungsschritt dem Porensystem hinzugefügt wurde. Den Verlauf betreffend ist für alle Kurven außer denen des Ciprofloxacins des dualen Systems eine rasche Wirkstoffabgabe innerhalb der ersten zwei Stunden festzustellen. Lediglich für die Proben „CFX+DEX“ sowie „DEX+CFX“ ist für die Detektion des Ciprofloxacins von 1 - 4 h bzw. 8 h ein nahezu linearer Anstieg erkennbar. Dabei ist, wie schon zuvor diskutiert, anzunehmen, dass das Ciprofloxacin aufgrund der Beladungsbedingungen positiv geladen und somit hydrophil vorliegt. Es ist kleiner als das Dexamethasonphosphat und kann zu den negativ geladenen Silanolgruppen im Kern attraktive Wechselwirkungen ausbilden, wohingegen beim ebenfalls negativ geladenen Dexamethasonphosphat wahrscheinlich repulsive Interaktionen eine Anreicherung im Kern behindern.

Um dennoch eine erfolgreiche duale und sequentielle Freisetzung mit Wirkstoffen entsprechend der Konzeptidee zu realisieren, wurde ebenfalls die Kombination aus dem hydrophilen Procainhydrochlorid und dem hydrophoben Ibuprofen getestet. Auch in diesem Fall war die Beladung limitiert durch die Löslichkeit der hydrophoben Komponente, eine erfolgreiche Beladung kann dennoch anhand von HPLC-Messungen der Wirkstofflösungen vor und nach der Beladung belegt werden. Für die mit je nur einem Wirkstoff beladenen Partikel ergeben sich Beladungsmengen von  $51.8 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  hydrophobem Ibuprofen für CSNP\_IBU bzw.  $163.0 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  Procainhydrochlorid für CSNP\_PRO. Die mit beiden Substanzen beladenen Partikel enthielten  $59.9 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  Ibuprofen und  $178.4 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  hydrophiles Procainhydrochlorid.

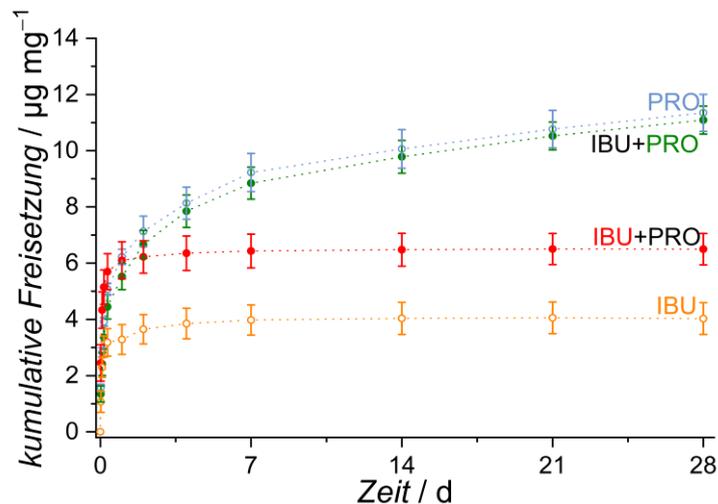


Abb. 95: Freisetzungskurven des dualen Wirkstofffreisetzungssystems mit Ibuprofen und Procainhydrochlorid.

Die resultierenden Freisetzungskurven für das neue duale Wirkstoffsystem und die jeweils einfach beladenen Vergleichsproben sind in Abb. 95 dargestellt. Die charakteristischen Kurvenverläufe für schnell und verzögert abgegebene Wirkstoffe werden hier entsprechend der Hydrophilie bzw. Hydrophobie erhalten. Das hydrophobe Ibuprofen wird fast ausschließlich zu Beginn der Freisetzung abgegeben. Dabei werden Gesamtmengen von  $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (einzeln) bzw.  $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (dual) erzielt. Als Ursache für den höheren Wert des dualen Systems wird erneut ein kooperativer Effekt zwischen den verschiedenen Wirkstoffen vermutet, welche beide einen aromatischen Ring aufweisen. Aufgrund des Kurvenverlaufs ist für das hydrophobe Ibuprofen von einer Anreicherung in der hydrophoben Hülle auszugehen, das Verhalten entspricht somit den Erwartungen. Für die hydrophile Komponente in Form des Procainhydrochlorids werden Werte von  $11.1 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (dual) und  $11.3 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (einzeln) erzielt. Der Verlauf weist dabei für die ersten acht Stunden einen steilen Anstieg, gefolgt von einem linearen Bereich auf, dessen Steigung ab etwa Tag 4 geringer wird. Ein Plateau wird im untersuchten Zeitraum nicht erreicht, es deutet sich eine weiter andauernde Freisetzung an. Die Ergebnisse entsprechen also auch für den hydrophilen Wirkstoff den Erwartungen. Die etwas schnellere Abgabe zu Beginn beruht auf an der Partikeloberfläche adsorbierten Molekülen sowie auf Molekülen, die auf dem Weg zum Kern die Hülle passieren müssen und daher kürzere Diffusionswege aufweisen. Die Hälfte des bis Tag 28 detektierten Wirkstoffs hingegen wird verzögert freigesetzt, was für eine Anreicherung im Kern spricht. Die Anreicherung im Kern wird unterstützt durch

elektrostatische Wechselwirkungen zwischen positiv geladenem Procainhydrochlorid und negativ geladenen Silanolgruppen im Silica-Kern der CSNPs.

Zusammenfassend ist also festzustellen, dass der unterschiedliche chemische Charakter von Silica und hydrophoberem Organosilica für duale Freisetzungssysteme nutzbar gemacht werden kann, was nicht nur eine gleichzeitige Nutzung desselben Partikels durch verschiedene Gastmoleküle, sondern auch eine sequentielle Freisetzung ermöglicht. Dies konnte mittels unterschiedlicher Farbstoffe besonders anschaulich deutlich gemacht werden. Aufgrund der unterschiedlich langen Diffusionswege je nach favorisiertem Anlagerungsort innerhalb der CSNPs, werden hydrophobe Substanzen schnell aus der Hülle abgegeben, wohingegen für hydrophile Moleküle eine verzögerte Abgabe beobachtet wird. Das Konzept ließ sich ebenso auf Wirkstoffe übertragen. Dabei ist zu beachten, dass die Wirkstoffe klein genug für die vorliegende Porengröße sind, dass hydrophobe Substanzen nicht durch pH-Wertanpassungen in eine hydrophile Form überführt werden und dass der hydrophile Wirkstoff im Optimalfall positive Ladungen ausbilden kann, was elektrostatische Interaktionen mit dem Silica-Kern begünstigt. Zudem empfiehlt sich eine gleichzeitige Beladung, was allerdings voraussetzt, dass ein Lösungsmittel gefunden wird, in dem sowohl die hydrophobe als auch die hydrophile Komponente in nicht zu geringem Maße löslich sind.

#### **5.4 Untersuchung der Physisorptionseigenschaften und Stabilität von Freisetzungssystemen unter Verwendung des Farbstoffes Methylenblau als Modellsubstanz**

Da Materialien für biomedizinische Anwendungen permanent in Kontakt mit (Körper)Flüssigkeiten sind und diese essentiell für die Diffusion von Wirkstoffen aus porösen Materialien sind, ist es wichtig, die chemische Stabilität der Materialien in diesen Medien zu untersuchen. Dabei soll der Fokus im folgenden Abschnitt auf der Charakterisierung der Porosität der Materialien und deren Veränderung liegen, da diese eine der wesentlichsten Eigenschaften für Freisetzungssysteme darstellt. Eine kontrollierte Freisetzung mittels poröser Materialien kann nur erfolgen, solange das poröse System intakt ist; zwar ist auch nach der Degradation eine den Erfordernissen entsprechende Freisetzung möglich, allerdings nicht mehr kontrolliert. Dabei wird bewusst eine Partikelkonzentration oberhalb der Sättigungskonzentration bzw. der Löslichkeit von Silica in Wasser gewählt, um anhand des verbleibenden Pulvers

Untersuchungen durchführen zu können. Ziel ist nicht ausschließlich, nachzuweisen, dass Auflösungsprozesse stattfinden oder wie schnell diese ablaufen, sondern wie diese die Materialeigenschaften beeinflussen. Als Modellmedium wurde PBS gewählt, da dieses einen pH-Wert von 7.4 aufweist, was dem pH-Wert der meisten Körperflüssigkeiten entspricht, es unschädlich für Zellen ist und es eines der am häufigsten verwendeten physiologischen Puffersysteme ist.<sup>[196]</sup> Um noch näher körperähnliche Bedingungen während der Experimente zu simulieren, erfolgten diese bei 37 °C.

Es wurden sowohl mit Methylenblau beladene Proben als auch Blindproben, welche lediglich im entsprechenden Lösungsmittel behandelt wurden, charakterisiert, um vorrangig den Einfluss des Freisetzungsmediums zu ermitteln, aber auch um aufgrund der Unterschiede zwischen Probe und Blindprobe Aussagen darüber treffen zu können, ob Änderungen der Materialeigenschaften auf den Einfluss der äußeren Bedingungen oder auf die Freigabe der Gastsubstanz zurückzuführen sind. Diese Versuche wurden einerseits an einem gut bekannten und etablierten Nanopartikel-System (NPSNPs)<sup>[11,85,166,200]</sup>, andererseits an Nanopartikeln der vergleichsweise neueren Materialien, den periodisch mesoporösen Organosilica (NPOSNP), durchgeführt. Des Weiteren wurden CSNP für die Experimente genutzt, da sie ein neuartiges System darstellen, welches die Materialeigenschaften der zuvor genannten Materialarten kombiniert.

Zunächst werden die Ergebnisse, die sich auf Variationen in der Beladungsprozedur beziehen (verschiedene Lösungsmittel bzw. verschiedene Zeiträume), vorgestellt, anschließend werden die Ergebnisse der Beladung aller Proben der Freisetzungsversuche diskutiert, bevor die Eigenschaften jedes Typs von Partikeln im Detail im Verlauf der Freisetzung vorgestellt werden.

Die Ergebnisse vergleichender Physisorptionsuntersuchungen für Proben, die unterschiedlich lange beladen wurden, finden sich für das Lösungsmittel Ethanol in Tab. 16, für Wasser als Beladungsmedium in Tab. 17. Für alle Proben, unabhängig vom Lösungsmittel, zeigen die Porenvolumina kaum eine Veränderung, lediglich bei den beladenen Proben treten merklich kleinere Werte auf, die auf die teilweise Beladung des Porenraums mit Methylenblau zurückzuführen sind.

Tab. 16: Übersicht der BET-Oberflächen  $A_{\text{BET}}$  und der totalen Porenvolumina  $V_{\text{Pore}}$  für Blindproben und mit Methylenblau beladene Proben mit verschiedenen Beladungszeiten. Als Beladungsmedium diente Ethanol. Aufgeführt sind die Werte für NPSNPs, NPOSNPs sowie CSNPs. Die Probe „vorher“ dient als Referenz und ist die Probe vor der Beladung.

Probe	Dauer der Beladung	Blind		beladen	
		$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	$V_{\text{Pore}} / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	$V_{\text{Pore}} / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$
NPSNP	vorher	1015	0.9	1015	0.9
	2 h	975	0.8	555	0.6
	8 h	975	0.8	590	0.6
	1 d	960	0.8	590	0.6
	2 d	955	0.8	615	0.6
	3 d	940	0.8	625	0.6
	NPOSNP	vorher	700	1.2	700
2 h		690	1.2	435	1.0
8 h		685	1.2	435	1.0
1 d		675	1.2	420	1.0
2 d		695	1.2	435	1.0
3 d		680	1.2	425	1.0
CSNP		vorher	975	0.9	975
	2 h	1110	1.1	810	0.9
	8 h	1195	1.2	795	0.9
	1 d	1195	1.1	745	0.8
	2 d	1205	1.1	795	0.8
	3 d	1220	1.1	790	0.9

Für die NPSNP zeigt sich bei den Blindproben ein Trend sich verringernder BET-Oberflächen mit zunehmender Beladungszeit in Ethanol, allerdings sind die Unterschiede teilweise sehr gering und insgesamt ist auch nur eine Verringerung im Vergleich zur Probe vor der Beladung von maximal  $75 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  festzustellen. Es wird angenommen, dass die Verringerung auf Umstrukturierungen oder eine beginnende Degradation zurückzuführen ist. Die Werte der beladenen Proben sind aufgrund der Beladung deutlich geringer,<sup>[51]</sup> jedoch alle in einer ähnlichen Größenordnung. Bei den NPOSNPs zeigen sich für die Blindprobe kaum Unterschiede zur Ausgangsprobe, die größte Abweichung stellt ein Verlust der spezifischen Oberfläche von  $25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  dar, was jedoch auch durch Messungenauigkeiten hervorgerufen werden kann. Somit scheinen die NPOSNPs deutlich stabiler in Ethanol zu sein als die NPSNPs. Die beladenen Proben weisen wiederum deutlich

verringerte Werte auf, die auf die Füllung des Porenraums mit Methylenblau zurückzuführen sind. Diese liegen dabei noch dichter beieinander als bei den NPSNPs, da sie nur um maximal  $15 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  voneinander abweichen. Für die CSNPs wird ein Anstieg der BET-Oberfläche der Blindproben nach der Lagerung in Ethanol mit zunehmender Zeit festgestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass für die Beladungsversuche extrahierte Proben verwendet wurden und scheinbar noch Rückstände von strukturdirigierenden Agentien in den Poren vorlagen. Die Auswahl extrahierter Proben erfolgte in Anlehnung an die Freisetzungsexperimente in Abschnitt 5.3.2, bei denen ebenfalls extrahierte Proben verwendet wurden, um Aussagen zu deren Stabilität treffen zu können. Die Lagerung der Blindproben in Ethanol für den Beladungszeitraum stellt somit scheinbar eine weitere Extraktion dar, was zur Erhöhung der spezifischen Oberfläche um bis zu  $245 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  führt. Für die Beladung mit Methylenblau werden hingegen erwartungsgemäß geringere BET-Oberflächen in einem Bereich von  $745 - 810 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  erhalten.

Bei Beladungen in Wasser anstelle von Ethanol wird festgestellt, dass im Fall der Blindproben eine deutlichere Reduktion der spezifischen Oberfläche für NPSNPs und CSNPs auftritt. Die NPSNPs scheinen anfälliger gegenüber Wassereinwirkung zu sein, ihre BET-Oberfläche verringert sich um  $65 - 135 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Im Fall der CSNPs verringert sich die BET-Oberfläche während der Vorbehandlung unter Beladungsbedingungen um  $20 - 95 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  bzw. um  $375 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  bei der für einen Tag behandelten Probe, wobei letzteres ein Ausreißer zu sein scheint. Die NPOSNPs hingegen zeigen wiederum kaum eine veränderte spezifische Oberfläche für die Blindprobe (maximal  $25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  Verlust). Die mit Methylenblau beladenen Proben zeigen aufgrund der Beladung den Erwartungen entsprechend deutlich geringere Werte für die spezifische Oberfläche als die Blindproben. Dabei sind sich die Werte der jeweiligen Partikelarten untereinander unabhängig von der Beladungszeit recht ähnlich. Insgesamt scheinen sowohl die Werte der jeweiligen Blindproben als auch die der beladenen Proben untereinander nahe beieinander zu liegen, was vermuten lässt, dass die Degradation bzw. Umstrukturierungen in ähnlichem Maße unabhängig von der Beladungszeit erfolgten. Zwar ist ansatzweise erkennbar, dass bei geringeren Zeiten die Einflüsse auf die Porosität etwas verringert sind, allerdings ist die Degradation der Materialien limitiert durch die Löslichkeit des (Organo)Silicas im jeweiligen Lösungsmittel und daher aufgrund eines nicht stattfindenden

Lösungsmitteltausches nur bis zu einem gewissen Maße möglich, was diese Resultate widerspiegeln.<sup>[51,52]</sup>

Tab. 17: Übersicht der BET-Oberflächen  $A_{\text{BET}}$  und der totalen Porenvolumina  $V_{\text{Pore}}$  für Blindproben und mit Methylenblau beladene Proben mit verschiedenen Beladungszeiten. Als Beladungsmedium diente Wasser. Aufgeführt sind die Werte für NPSNPs, NPOSNPs sowie CSNPs. Die Probe „vorher“ dient als Referenz und ist die Probe vor der Beladung.

Probe	Dauer der Beladung	Blind		beladen	
		$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	$V_{\text{Pore}} / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	$V_{\text{Pore}} / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$
NPSNP	vorher	1015	0.9	1015	0.9
	2 h	945	0.8	500	0.6
	8 h	930	0.8	525	0.6
	1 d	950	0.8	525	0.6
	2 d	880	0.8	500	0.6
	3 d	*	*	*	*
	vorher	700	1.2	700	1.2
NPOSNP	2 h	690	1.2	295	0.8
	8 h	685	1.2	305	0.8
	1 d	680	1.2	305	0.8
	2 d	675	1.2	305	0.8
	3 d	*	*	*	*
	vorher	975	0.9	975	0.9
	CSNP	2 h	955	1.0	530
8 h		880	1.0	495	0.7
1 d		600	0.9	510	0.7
2 d		935	1.0	580	0.8
3 d		*	*	*	*

\*siehe Tab. 18

Für die Freisetzungsversuche wurde eine Beladung in Wasser für drei Tage ausgewählt, weil viele der zuvor vorgestellten Freisetzungproben für drei Tage beladen wurden und das hydrophile Methylenblau eine gute Wasserlöslichkeit aufweist. Zudem wurden die größten Verluste der BET-Oberfläche trotz einer Limitierung der Degradation durch die Löslichkeit des Silicas für die längsten Zeitabstände erhalten, sodass anzunehmen ist, dass die größte Schädigung und somit die deutlichsten Effekte bei diesen Proben zu beobachten sind. Daher wurde für eine aussagekräftige Untersuchung der Stabilität dieses „Worst-Case-Szenario“ gewählt. Die BET-Oberflächen und Porenvolumina der Freisetzungproben vor und nach der

Beladung in Wasser für drei Tage sowie die mittels Thermogravimetrie ermittelte eingelagerte Menge an Methylenblau und die bei der Beladung gelösten Mengen an Silicium sind in Tab. 18 aufgeführt.

Tab. 18: Übersicht der BET-Oberflächen  $A_{\text{BET}}$ , der totalen Porenvolumina  $V_{\text{Pore}}$  sowie des mittels Thermogravimetrie bestimmten Gehalts an Methylenblau  $\omega_{\text{TG}}(\text{MB})$  in beladenen Partikeln und der Massenkonzentration des in den Überständen ermittelten Siliciums  $\beta_{\text{Si}}$ . Aufgeführt sind die Werte für NPSNPs, NPOSNPs sowie CSNPs jeweils vor der Beladung sowie von Blindprobe und beladener Probe.

Probe	$A_{\text{BET}} / \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	$V_{\text{Pore}} / \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$\omega_{\text{TG}}(\text{MB}) / \text{wt}\%$	$\beta_{\text{Si}} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
NPSNP*	1000	0.9	–	–
NPSNP_Blind	870	0.9	–	66.9
NPSNP_MB	420	0.6	11.0	58.4
NPOSNP*	690	1.3	-	-
NPOSNP_Blind	690	1.2	-	8.4
NPOSNP_MB	320	0.8	3.6	16.1
CSNP*	990	0.9	–	–
CSNP_Blind	760	0.9	–	48.6
CSNP_MB	520	0.6	10.4	53.1

\*vor der Beladung

Durch die Lagerung der NPSNPs in Wasser (Blindprobe) ist ein Verlust an Porosität von  $130 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  zu verzeichnen, das Porenvolumen hingegen blieb unverändert. Dies deutet auf eine leichte Degradation des Silicas in lösliche Kieselsäure während der Lagerung in Wasser unter Beladungsbedingungen hin. Die Degradation kann mittels ICP-OES ermittelter Massenkonzentrationen an Silicium in den Überstandslösungen belegt werden. Die ermittelten Werte (siehe Tab. 18) sind dabei etwas höher als die in der Literatur beschriebene Löslichkeit für Silicium in Wasser ( $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; pH 7; Raumtemperatur).<sup>[16]</sup> Dabei ist zu bedenken, dass die Sättigungslöslichkeit mit Verringerung der Partikelgröße sowie bei Erhöhung der Oberfläche steigt.<sup>[88]</sup> Zudem ist die Löslichkeit beeinflussbar durch u.a. Temperatur-<sup>[16,82,215]</sup> oder pH-Wertänderungen,<sup>[16,48,54,82,83]</sup> sowie durch die Ionenstärke oder Additive<sup>[16]</sup>. Bei den beladenen NPSNP\_MB hingegen spielt zusätzlich zur Degradation der Platzbedarf des Methylenblaus innerhalb des Porensystems eine Rolle, weshalb es hier zu einer insgesamt noch ausgeprägteren Verringerung der BET-Oberfläche um  $580 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf einem Wert von  $420 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  kam. Zudem wurde ein geringeres Porenvolumen gemessen, was auf der teilweisen Füllung der Porenräume mit Methylenblau beruht. Im Gegensatz zu den NPSNPs, zeigen die

NPOSNPs keine verringerte BET-Oberfläche nach dem Beladungsprozedere für die Blindprobe und nur eine Reduktion des Porenvolumens um  $0.1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , was aber im Fehlerbereich der Messung liegt. Folglich ist davon auszugehen, dass für NPOSNPs keine oder nur eine sehr geringe und daher mittels Physisorption nicht verfolgbare Degradation während der Lagerung in Wasser auftritt und somit Organosilica stabiler ist als reines Silica. Die Menge an gelöstem Silicium in den entsprechenden Überständen (siehe Tab. 18) bestätigen dies. Demnach ist anzunehmen, dass die Differenz zwischen Blindprobe und beladener Probe von  $370 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  vollständig auf die Belegung von Adsorptionsplätzen durch das Methylenblau zurückzuführen. Im Fall der CSNPs, welche eine Kombination aus Silica und Organosilica sind, scheint während der Beladung der Charakter des Silicas zu überwiegen, da erneut eine Verringerung der BET-Oberfläche zu ermitteln ist. Für die Blindprobe werden  $760 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , für die beladene Probe  $520 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  erhalten. Somit ist erneut von einer Degradation des Materials, belegbar anhand des gelösten Siliciums in der Einlagerungslösung (siehe Tab. 18), bzw. bei CSNP\_MB zusätzlich von einer Belegung des Porensystems durch Methylenblau auszugehen. Die Beladung der CSNPs liegt dabei mit einem Massenanteil von 10.4 % zwischen den Werten für reines Silica (11.0 %) und dem der NPOSNPs (3.6 %), jedoch näher an dem der NPSNPs. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die NPSNPs hydrophiler sind als NPOSNPs und aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen negativ geladenen Silanolgruppen und positiv geladenem Methylenblau mehr Farbstoff bei der Beladung im und am Partikel adsorbiert bleibt. Da auch die CSNPs im Kern über NPSNPs verfügen, ist ein ähnliches Ergebnis zu erwarten gewesen. Die NPOSNPs weisen hingegen zum einen eine geringere BET-Oberfläche von nur  $690 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  auf und zum anderen sind sie aufgrund der Biphenylen-Einheiten deutlich hydrophober, was eine Interaktion mit dem hydrophilen Methylenblau erschwert.

**NPSNPs.** Für NPSNPs wurden Typ IV-Isothermen mit schmaler Hysterese des H1-Typs erhalten (siehe Abb. 96), welche typisch für templatbasierte Silica-Synthesen (z.B. MCM-41, MCM-48) sind.<sup>[169]</sup> Der Verlauf der Isothermen ist dabei unabhängig von der Beladung mit Methylenblau sowie von der Lagerungszeit in PBS (min. für 70 d). Sowohl die Probe vor der Beladung als auch die Blindprobe nach dem Beladungsprozedere sowie die mit Methylenblau beladene Probe zeigen dieselben Kurvenverläufe, welche sich lediglich in der Lage bzw. der Höhe des adsorbierten Gasvolumens unterscheiden. Der Unterschied zwischen der Blindprobe

vor und nach der Beladung fällt dabei geringer aus als jener zwischen Blindprobe und beladender Probe. Dies ist auf den Platzbedarf des im Porensystem adsorbierten Gastmoleküls der beladenen Partikel zurückzuführen, wodurch insgesamt weniger Stickstoff adsorbiert werden kann.

Ähnliches gilt für die Proben am Ende des Experiments nach 70 d (siehe Abb. 97). Der Kurvenverlauf ist identisch zu vorherigen Proben, allerdings wurde deutlich weniger Stickstoff adsorbiert. Die Differenz zwischen unbeladener und beladener Probe fällt hier allerdings deutlich geringer als noch direkt nach der Beladung aus, da das Methyleneblau nach 70 d in PBS zu einem Großteil freigesetzt wurde und somit wieder Adsorptionsplätze für Adsorptivmoleküle zur Verfügung stehen.

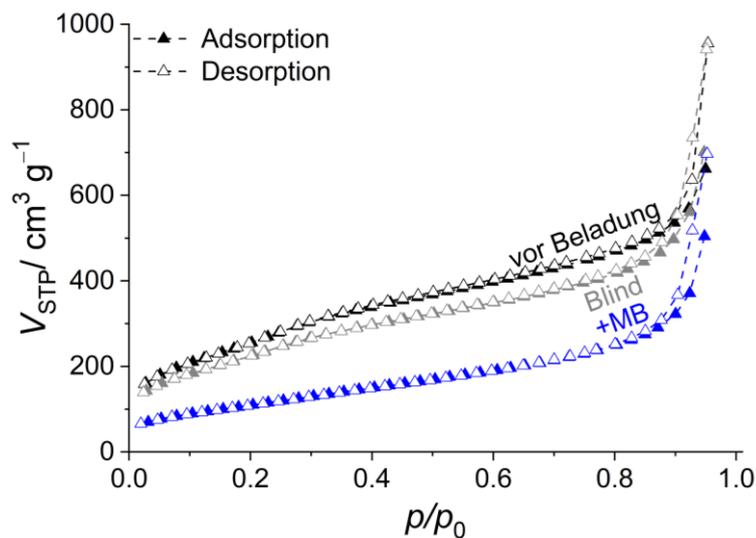


Abb. 96: Stickstoffphysisorptionsisothermen von NPSNPs vor der Beladung (schwarz) sowie nach der Beladung mit Methyleneblau (blau) bzw. nach einer entsprechenden Behandlung mit Wasser (Blind; grau).

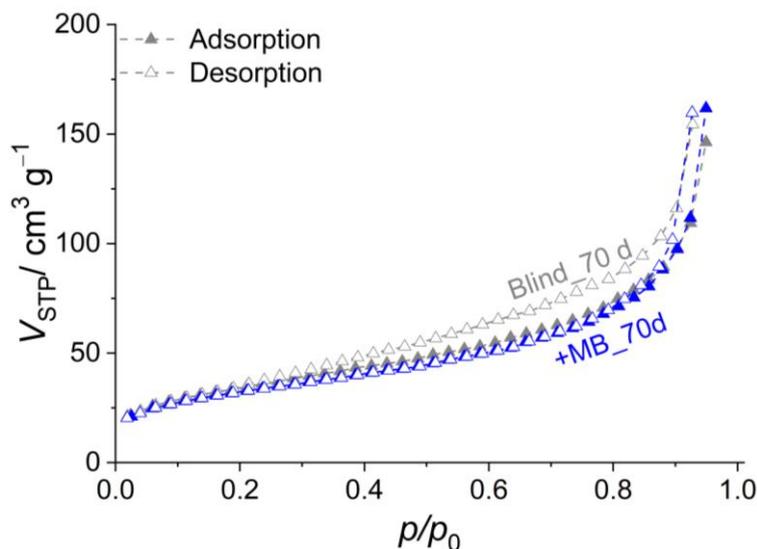


Abb. 97: Stickstoffphysisorptionsisothermen von NPSNPs nach 70 d in PBS von mit Methyleneblau beladenen NPSNPs (blau) bzw. der Blindprobe (grau).

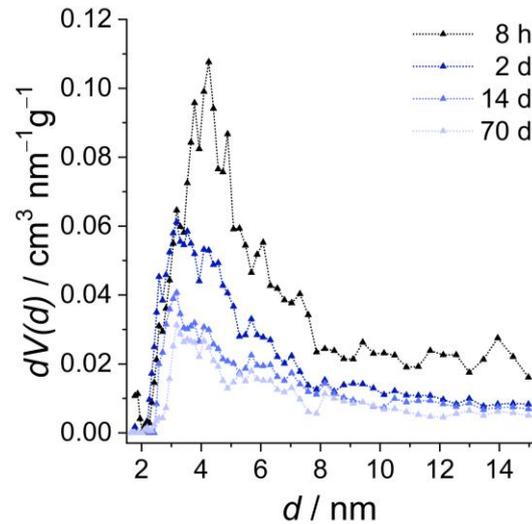


Abb. 98: Exemplarische DFT-Porenweitenverteilungen von Freisetzungsprouben der NPSNPs.

Bei Betrachtung der Porenweitenverteilungen (siehe Abb. 98) für verschiedene Zeitabstände wird deutlich, dass sich das Maximum der Porenweitenverteilung der NPSNPs von 3.2 nm bis hin zu 70 d mit Ausnahme der Probe nach 8 h kaum verändert. Lediglich das adsorbierte Volumen verringert sich aufgrund der Auflösung des Materials.

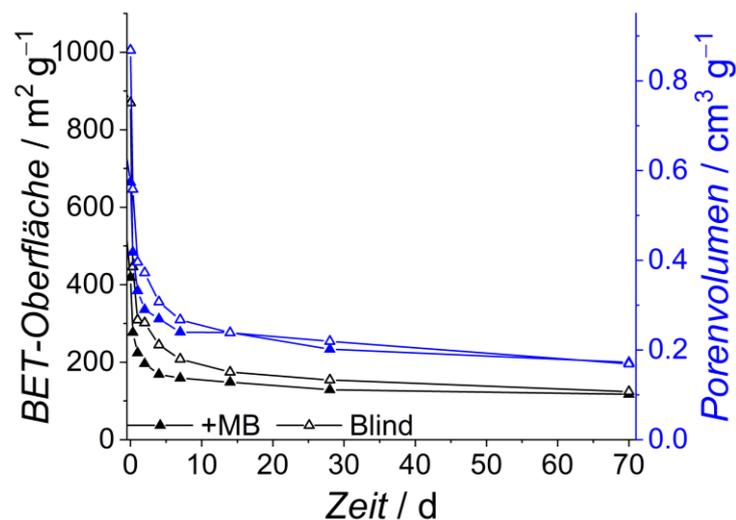


Abb. 99: Auftragung der BET-Oberfläche (schwarz) bzw. des totalen Porenvolumens (blau) von mit Methylenblau beladenen NPSNPs (gefüllte Symbole) und der Blindprobe (leere Symbole) in Abhängigkeit der Zeit in PBS.

Die Ermittlung der BET-Oberflächen sowie der totalen Porenvolumina zeigen jedoch, dass die spezifische Oberfläche nach 70 d unter Freisetzungsbedingungen deutlich verringert ist.<sup>[51,55,56]</sup> Wie in Abb. 99 erkennbar, ist ein drastischer Abfall der Werte bereits in den ersten Stunden unter Freisetzungsbedingungen zu verzeichnen. Die Werte der Blindprobe reduzieren sich von anfangs  $870 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und  $0.9 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  auf  $210 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und  $0.27 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  nach sieben Tagen bis schließlich nach 70 d nur

noch  $117 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und  $0.17 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  erzielt werden. Dies deutet auf eine rasche Degradation des Silicas bei Kontakt mit dem wasser-basierten Medium hin. Dabei scheint die Degradation in PBS noch schneller als bei der Beladung in Wasser zu verlaufen.<sup>[50,56]</sup> Es findet eine Auflösung des Materials statt, wobei dieser Prozess beschränkt ist durch die Löslichkeit des Silica in Wasser.

Ein Nachweis der Degradation erfolgte mittels ICP-OES-Messungen, deren Resultate für NPSNPs in Abb. 100 dargestellt sind. Es konnten erhebliche Menge an Silicium in den Überständen nachgewiesen werden, die einen Abbau der NPSNPs belegen. Dabei werden innerhalb der 70 d Gesamtmengen von  $336.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  für die Blindprobe und  $319.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  für die beladene Probe erzielt. Dabei ist vor allem zu Beginn ein schneller Abbau festzustellen, da die Kurven rasch ansteigen, was im Einklang mit dem drastischen Abfall der BET-Oberflächen und Porenvolumina ist. Pro Zeitschritt werden im Mittel etwa  $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  gelöst, was mit dem Literaturwert für die Löslichkeit von Silica übereinstimmt. Die leicht höheren Werte der Blindprobe könnten darauf beruhen, dass das Methylenblau den Zugang der Wassermoleküle zum Trägermaterial behindert.<sup>[51]</sup> Zudem ist zu bedenken, dass sich bei der beladenen Probe gleichzeitig Methylenblau und Silica auflösen und dadurch die Löslichkeit des Silicas beeinflusst werden kann.

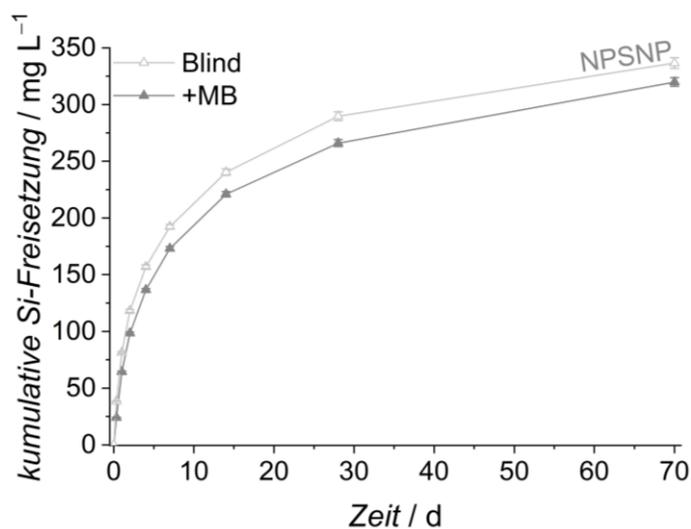


Abb. 100: Kumulative Auftragung der mittels ICP-OES ermittelten Siliciumkonzentration in den Freisetzungüberständen für NPSNPs.

Ebenso möglich ist eine Umstrukturierung des Materials, da die Auflösungsvorgänge im Gleichgewicht mit Repräzipitationen sind, was vor allem nahe der Löslichkeitsgrenze der Fall ist.<sup>[54]</sup> Um nähere Aussagen über Degradation und Umstrukturierung treffen zu können, sind in Abb. 101 TEM-Aufnahmen der Freisetzungspen für NPSNP gezeigt.

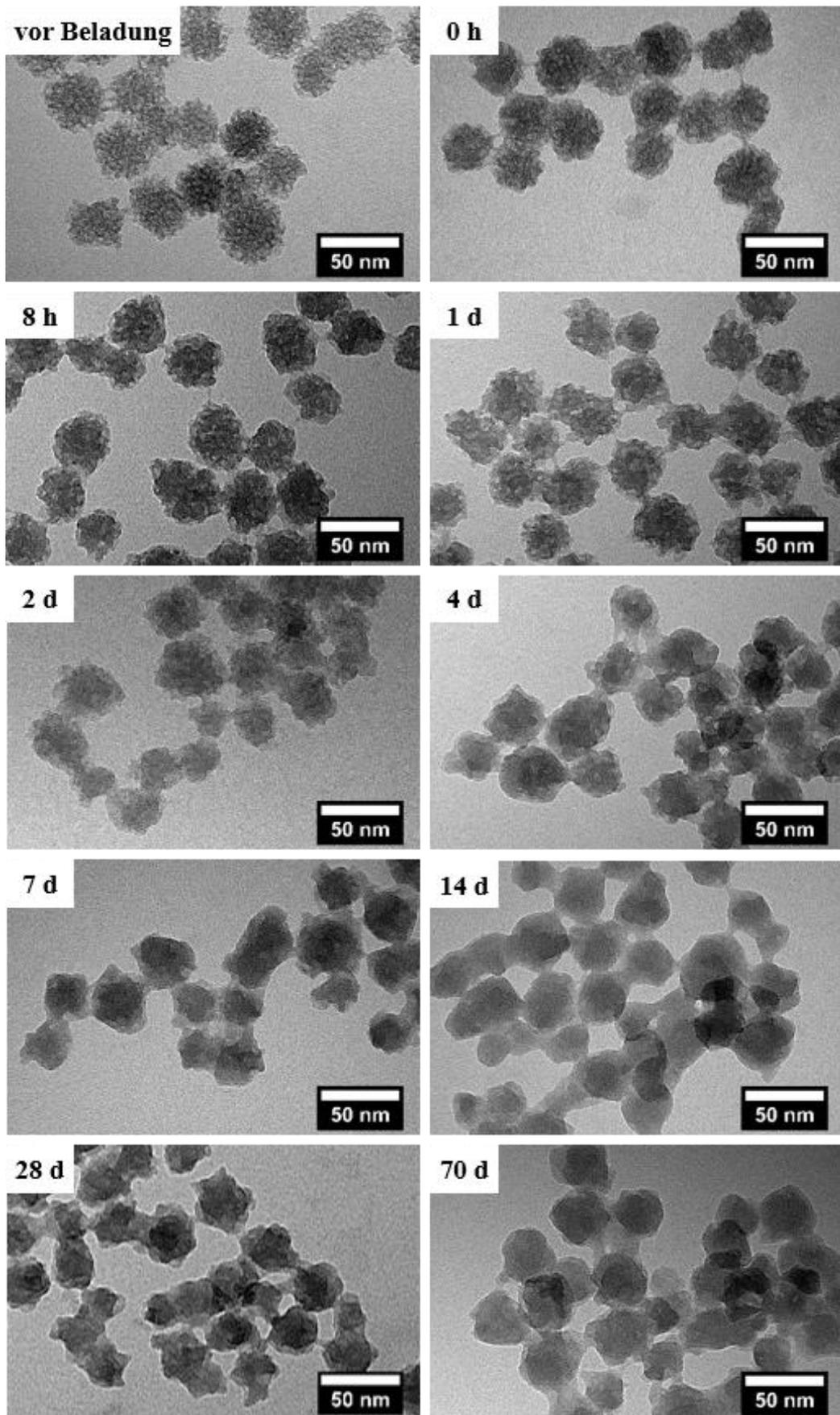


Abb. 101: TEM-Aufnahmen von NPSNP\_Blind vor der Beladung (oben links), nach der Beladung (oben rechts; 0 h) bzw. hier Lagerung in Wasser unter Beladungsbedingungen sowie der Freisetzungsporen nach verschiedenen Lagerungszeiten in PBS bei 37 °C. Aufgeführt sind Proben in der Reihenfolge steigender Zeiten von 8 h über 1 d, 2 d, 4 d, 7 d, 14 d, 28 d bis hin zu 70 d.

Mit zunehmender Zeit unter Freisetzungsbedingungen verlieren die NPSNPs ihre auch im TEM ersichtlichen Poren und sehen mehr und mehr wie dichte Partikel aus. Des Weiteren verschmelzen sie zunehmend, was auf die Rekondensation zurückgeführt wird, verlieren teilweise ihre sphärische Form und werden kantig.<sup>[52]</sup> All dies wird besonders deutlich beim Vergleich der Aufnahmen für Tag 2 und 4. Ebenso verringerte sich nach und nach der Partikeldurchmesser, die Partikel wurden mit der Zeit etwas kleiner.

Insgesamt wird bei Betrachtung der Werte für die BET-Oberflächen sowie der Porenvolumina deutlich, dass die unbeladenen Proben höhere Werte aufweisen als die beladenen. Gegen Ende des Experiments nähern sich jedoch die Werte einander an. Dies entspricht den Erwartungen, da das Methylenblau zu Beginn Teile des Porenraums blockierte, im Laufe der Freisetzung jedoch abgegeben wurde und Adsorptionsstellen für das Adsorptiv freigibt.

Da angenommen wird, dass die Differenz in den Messwerten zwischen Blindprobe und beladener Probe der Beladung des Materials mit Methylenblau zuzuschreiben ist und die BET-Oberfläche der beladenen Probe mit Abgabe des Gastmoleküls ansteigen müsste, wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen Änderungen der Porositätseigenschaften und den Freisetzungsergebnissen vorliegt. Dazu ist in Abb. 102 die kumulative Freisetzungskurve der Änderung der BET-Oberflächen gegenübergestellt, wobei letzteres ebenfalls kumulativ aufgetragen ist und die Differenz aus Probe und Blindprobe berücksichtigt wurde, um die aus der Freisetzung resultierende Änderung zu ermitteln.

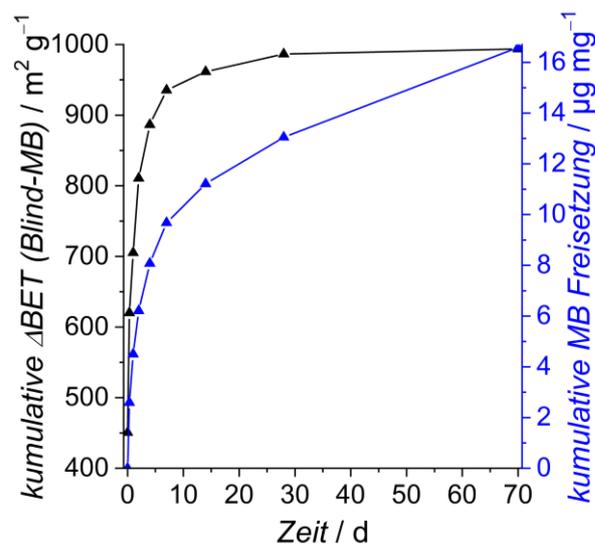


Abb. 102: Vergleich der kumulativen Methylenblau-Freisetzung (blau) mit der kumulativ aufgetragenen Differenz der BET-Oberfläche zwischen beladenen NPSNPs und der Blindprobe (schwarz).

Anhand der fehlenden Übereinstimmung der Kurven ist jedoch davon auszugehen, dass sich aus dem Vergleich der BET-Oberflächen von beladener Probe und Blindprobe keine Aussage über den Beladungsgrad treffen lässt.<sup>[51]</sup>

**NPOSNPs.** Die NPOSNPs weisen eine Typ IV-Isotherme mit H2(b) Hysterese auf (siehe Abb. 103), deren Kurvenverlauf sich auch nach der Beladung nicht verändert. Die Kurve der Blindprobe ist nahezu deckungsgleich mit der Isotherme der Probe vor der Beladung, lediglich jene der beladenen Probe ist zu geringeren adsorbierten Volumina verschoben aufgrund der teilweisen Belegung des Porenraums mit Gastmolekülen.

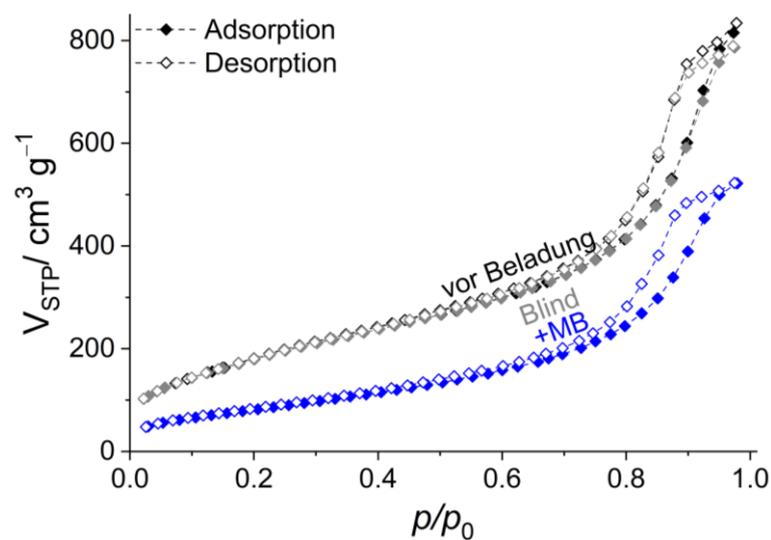


Abb. 103: Stickstoffphysisorptionsisothermen von NPOSNPs vor der Beladung (schwarz) sowie nach der Beladung mit Methylenblau (blau) bzw. nach einer entsprechenden Behandlung mit Wasser (Blind; grau).

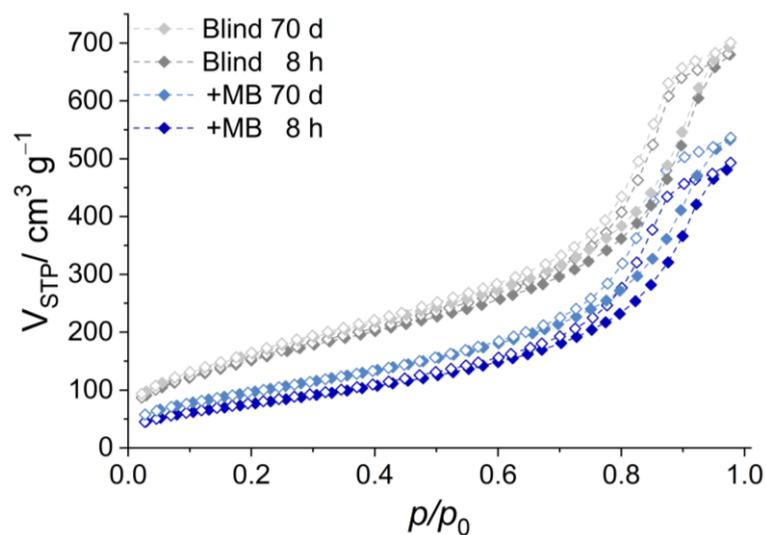


Abb. 104: Stickstoffphysisorptionsisothermen von Freisetzungspuren in PBS der NPOSNPs. Exemplarisch gezeigt sind die Blindprobe nach 8 h (dunkelgrau) bzw. 70 d (hellgrau) sowie die mit Methylenblau beladenen NPOSNPs nach 8 h (dunkelblau) bzw. nach 70 d (hellblau).

Der Verlauf der Isothermen ändert sich auch im Verlauf der Freisetzung nicht, wie die Ergebnisse in Abb. 104 belegen. Im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten NPSNPs ist die Isotherme der Blindprobe zu Beginn der Freisetzung noch nahezu deckungsgleich zu jener nach 70 d, somit scheint kaum Porosität verloren gegangen zu sein.<sup>[16]</sup> Dies bestätigen auch die Resultate für die beladenen Proben, denn die Lage der zugehörigen Isotherme verschiebt sich mit zunehmender Zeit zu höheren Volumina, was bedeutet, dass mehr Stickstoff adsorbiert werden kann, nachdem Methylenblau freigesetzt wurde; diese Beobachtung ist aber nur in diesem Fall möglich, weil das Organosilica scheinbar nicht bzw. nur kaum degradierte. Ansonsten würde die Isotherme weiterhin bei tieferen Volumina liegen, wie es bei den NPSNPs der Fall gewesen ist. Die höhere Stabilität gegenüber den Freisetzungsbedingungen spiegelt sich auch in den Porenweitenverteilungen (siehe Abb. 105) wider. Die NPOSNPs weisen ein Maximum der Porenweite bei 3.2 nm auf, welches sich im Verlauf der Freisetzung nicht verändert. Viel interessanter ist an dieser Stelle jedoch, dass die Kurven unabhängig vom Zeitabstand deckungsgleich sind und sich das adsorbierte Volumen nicht verringert, was erneut für eine permanente fast gleichbleibende Porosität und somit scheinbar kaum vorhandene Degradation spricht.

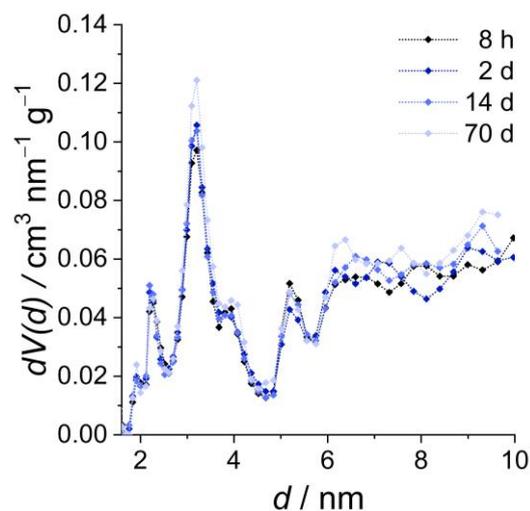


Abb. 105: Exemplarische DFT-Porenweitenverteilungen von Freisetzungsprouben der NPOSNPs.

Um diese Annahme weiter zu belegen, wurden die BET-Oberflächen sowie die totalen Porenvolumina in Abhängigkeit der Freisetzungszeit ermittelt; die Daten sind in Abb. 106 aufgetragen.

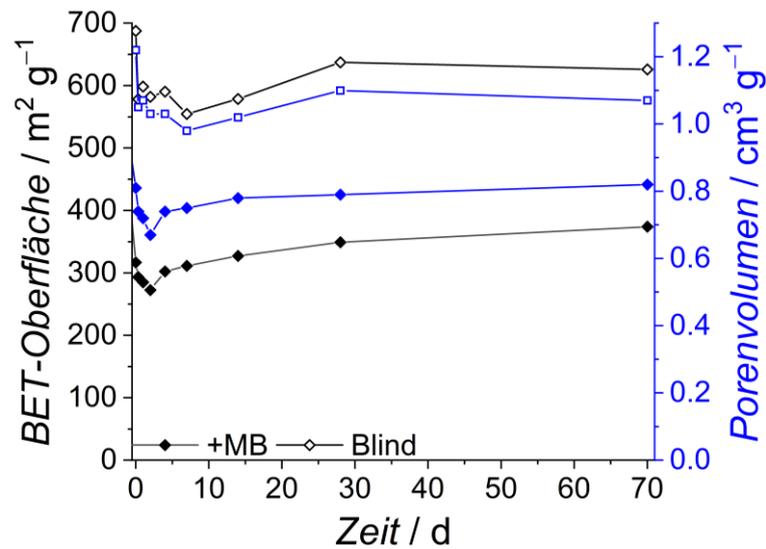


Abb. 106: Auftragung der BET-Oberfläche (schwarz) bzw. des totalen Porenvolumens (blau) von mit Methylenblau beladenen NPOSNPs (gefüllte Symbole) und der Blindprobe (leere Symbole) in Abhängigkeit der Zeit in PBS.

Erneut liegen die Werte der Blindprobe erwartungsgemäß über jenen der beladenen Probe. Auffällig ist, dass abgesehen von einem Abfall der Kurven zu Beginn, der allerdings vergleichsweise gering ausfällt, die Werte für die BET-Oberfläche und das totale Porenvolumen nahezu konstant sind. In den ersten 8 h wird für die Blindprobe eine Verringerung um  $110 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf  $580 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  festgestellt, die beladene Probe zeigt eine Verringerung um  $20 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf  $300 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  bzw.  $270 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  nach 4 d. Dieser geringe Verlust könnte auf eine geringere Degradation hindeuten als beim Silica oder aber auf auskristallisiertes PBS zurückzuführen sein, welches die Poren blockiert, da die Proben nach der Freisetzung nicht mit reinem Wasser gewaschen wurden, um nicht zusätzlich Methylenblau aus den Partikeln zu schwemmen. Letzteres würde auch erklären, warum der Abfall bei der beladenen Probe geringer ausfällt als bei der Blindprobe, da die Poren dort bereits durch Methylenblau belegt sind.<sup>[51]</sup> Zur näheren Untersuchung des Degradationsverhaltens wurden erneut ICP-OES-Untersuchungen durchgeführt, deren Resultate in Abb. 107 aufgeführt sind.

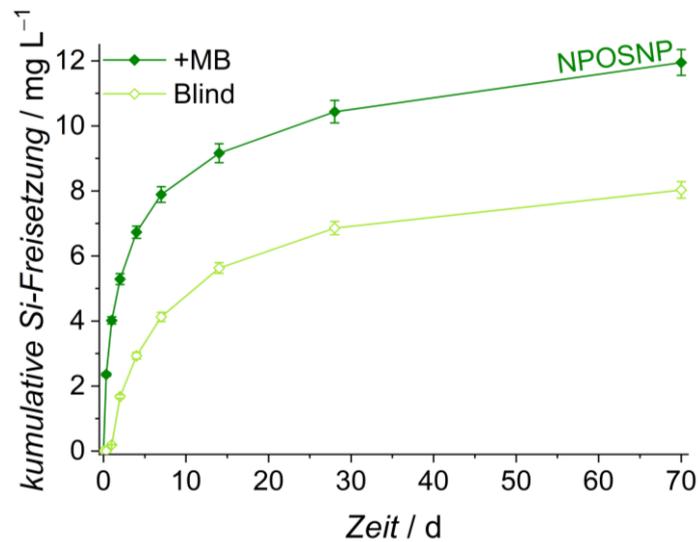


Abb. 107: Resultate der ICP-OES-Messung für die Überstände der NPOSNPs. Aufgetragen sind die kumulativen Massenkonzentrationen an Silicium in Abhängigkeit der Zeit für die Blindprobe (hellgrün) sowie für die beladene Probe (oliv).

Der Kurvenverlauf ähnelt jenem der NPSNPs, da ein stärkerer Anstieg zu Beginn der Freisetzung festgestellt wird. Die Gesamtmenge an gelöstem Silicium ist jedoch deutlich geringer mit  $12.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  für die beladene Probe und  $8.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  für die Blindprobe, was einer Massenkonzentration bei jedem Zeitschritt von etwa  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  bzw.  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  entspricht und somit weit unter den Werten der NPSNPs liegt. Somit kann nachgewiesen werden, dass auch die NPOSNPs mit der Zeit in PBS degradiert werden, allerdings ist dieser Vorgang sehr langsam und die Organosilica-Nanopartikel somit sehr viel stabiler unter den Freisetzungsbedingungen. Dies lässt sich auch anhand von TEM-Aufnahmen (siehe Abb. 108) der Freisetzungsproben der NPOSNPs belegen. Die Größe und Gestalt der Nanopartikel ändert sich im Verlauf der Freisetzung nicht. Ebenso ist kein Verschmelzen wie bei den NPSNPs zu beobachten, was bedeutet, dass auch Umstrukturierungen infolge von Rekondensationen nicht oder nur geringfügig erfolgen. Lediglich eine Agglomeration der Partikel durch Wechselwirkungen der hydrophoben Gruppen ist zu beobachten.<sup>[56]</sup>

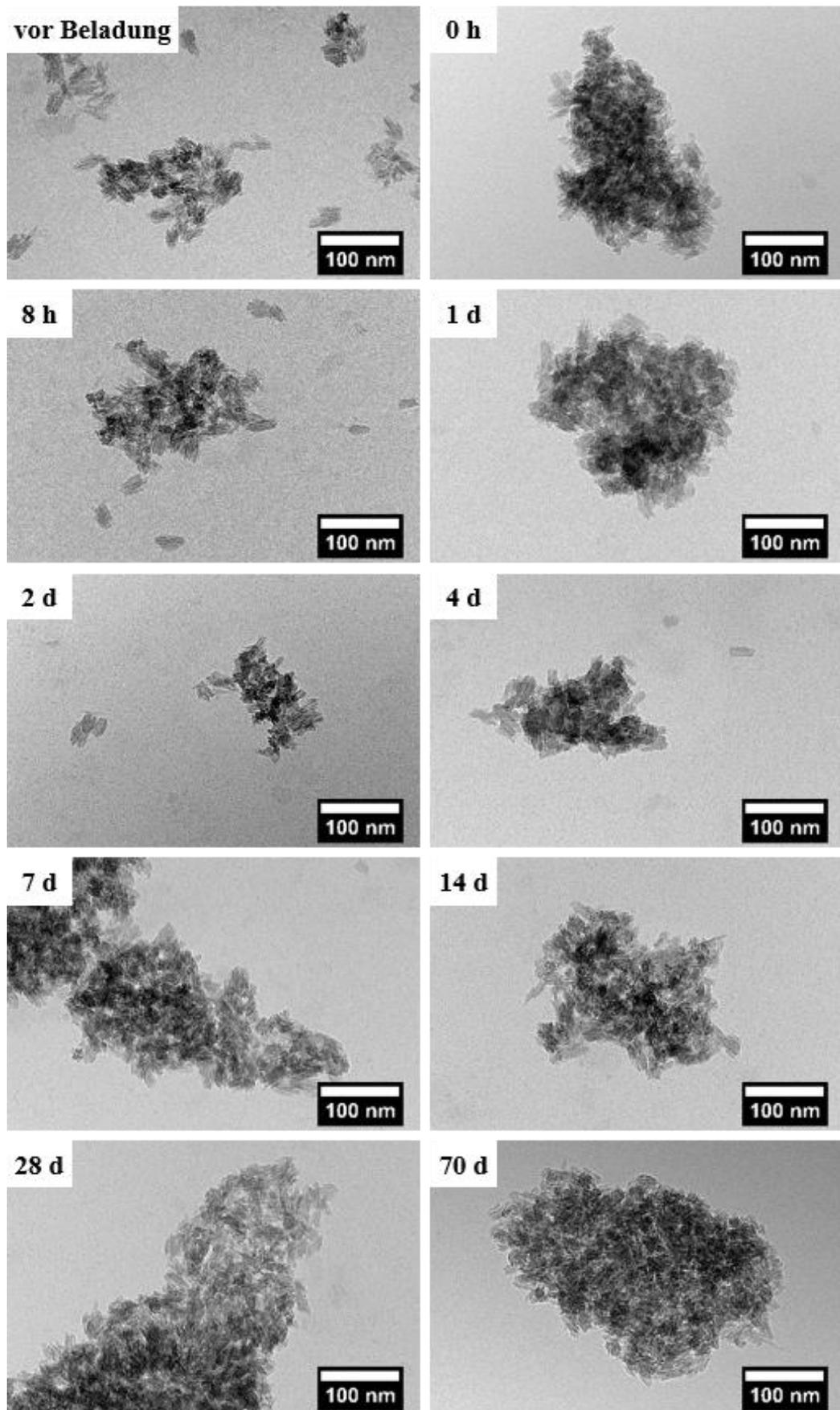


Abb. 108: TEM-Aufnahmen von NPOSNP\_Blind vor der Beladung (oben links), nach der Beladung (oben rechts; 0 h) bzw. hier Lagerung in Wasser unter Beladungsbedingungen sowie der Freisetzungsporen nach verschiedenen Lagerungszeiten in PBS bei 37 °C. Aufgeführt sind Proben in der Reihenfolge steigender Zeiten von 8 h über 1 d, 2 d, 4 d, 7 d, 14 d, 28 d bis hin zu 70 d.

Ursächlich für die geringe Degradation der NPOSNPs im Vergleich zu reinem Silica und der daraus resultierenden Stabilität des Porensystems ist sehr wahrscheinlich die Interaktion der Wassermoleküle mit dem jeweiligen Material bzw. die Zugänglichkeit des Materials für Wassermoleküle. MIETNER et al.<sup>[93]</sup> beschreiben verschiedene Porenfüllungsmodi (siehe Abb. 109) für hydrophob-hydrophile Porenoberflächen (u.a. Biphenylen-PMO) bzw. hydrophil-hydrophile Porenoberflächen (z.B. Silica). Sind periodisch angeordnete hydrophobe Baugruppen vorhanden, so interagiert das Wasser lediglich mit den hydrophilen Silicatanteilen der Porenwand. Folglich ist aufgrund der mangelnden Zugänglichkeit auch die Degradation durch Wasser gehemmt und das Organosilica somit hydrolysebeständiger.<sup>[16,48]</sup> Bei Materialien mit vollständig hydrophilen Porenwänden ist hingegen die gesamte Porenoberfläche angreifbar und daher auch einfacher zu degradieren, was mit den Resultaten für die NPSNPs im Einklang ist.

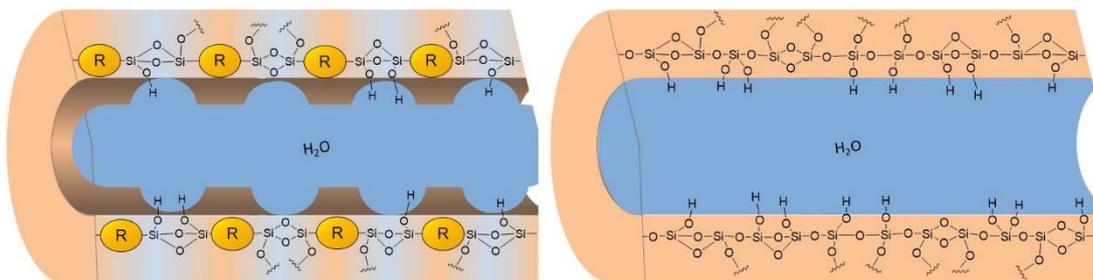


Abb. 109: Schema der Porenraumfüllung mit Wasser in Organosilica-Materialien mit hydrophober organischer Einheit R (links) wie z.B. Phenyl- oder Biphenylen-Einheiten sowie von Silica (rechts). Die Abbildungen wurden in Anlehnung an die Arbeit von MIETNER et al.<sup>[93]</sup> erstellt.

Da aufgrund der zuvor beschriebenen Ergebnisse der Physisorptionsmessungen und ICP-OES-Untersuchungen anzunehmen ist, dass das Organosilica permanent porös ist und nicht allzu stark von Umstrukturierungen oder Degradation betroffen ist, ist davon auszugehen, dass sich eine Abgabe des Methylenblaus in einer Erhöhung der BET-Oberfläche äußert. Dies deutet sich bereits bei Betrachtung der Isothermen der Proben nach 8 h bzw. 70 d an. Daher soll nun geprüft werden, ob eine Korrelation zwischen der Änderung der BET-Oberfläche und der Freisetzung des Methylenblaus gegeben ist. Dazu ist Abb. 110 zu betrachten, welche die kumulative Freisetzungskurve im Vergleich zur kumulativ aufgetragenen Differenz der BET-Oberfläche von Blindprobe und NPOSNP\_MB zeigt. Es ist ersichtlich, dass die Kurven nahezu deckungsgleich sind, weshalb davon auszugehen ist, dass die Freisetzung mittels Physisorptionsmessungen für die NPOSNPs nachverfolgt werden

kann. Es besteht in diesem Fall also ein Zusammenhang zwischen Abgabe der Gastmoleküle und den gemessenen spezifischen Oberflächen.

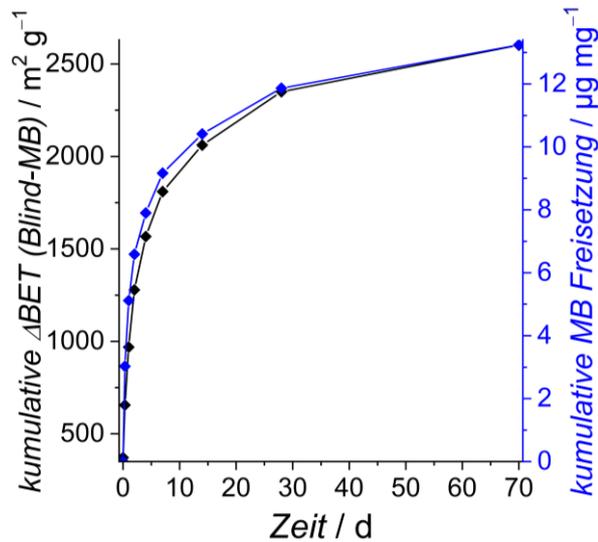


Abb. 110: Vergleich der kumulativen Methylenblau-Freisetzung (blau) mit der kumulativ aufgetragenen Differenz der BET-Oberfläche zwischen beladenen NPOSNPs und der Blindprobe (schwarz).

**CSNPs.** Bei den CSNPs handelt es sich um eine Materialkombination aus reinem Silica und Organosilica. Somit wird erwartet, dass auch die Physisorptionseigenschaften sowie das Degradationsverhalten eine Kombination der Eigenschaften der reinen Materialien darstellen und die resultierenden Werte und Trends zwischen denen der zuvor beschriebenen Materialien liegen. Wie in Abb. 111 ersichtlich, wird für die Blindprobe eine Isotherme erhalten, die bei geringen Relativdrücken zwischen der Isotherme der Probe vor der Beladung und der Isotherme der mit Methylenblau beladenen Probe liegt, bei hohen Relativdrücken ist die Isotherme hingegen fast deckungsgleich mit der schwarzen Kurve (vor Beladung). Die beladene Probe weist wiederum eine zu geringeren adsorbierten Volumina verschobene Isotherme auf, wobei angenommen werden darf, dass dies hauptsächlich auf die Füllung des Porenraums zurückzuführen ist, aber auch auf eine teilweise Degradation des Trägermaterials. Auffällig ist, dass sich die Form der Isotherme, speziell der Hysterese, zu ändern scheint. Dies wird vor allem für die Blindprobe deutlich, welche eine zusätzliche Wölbung nach der Beladung zeigt. Daher soll in Abb. 112 der Kurvenverlauf für jeden Zeitabstand genauer betrachtet werden.

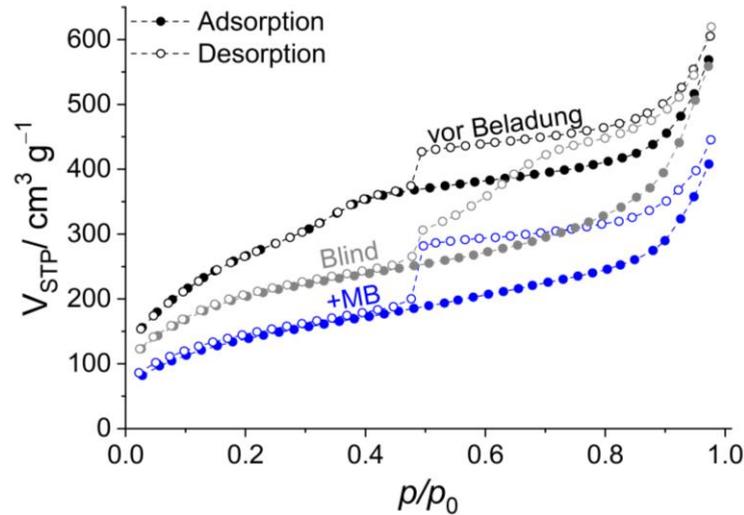


Abb. 111: Stickstoffphysisorptionsisothermen von CSNPs vor der Beladung (schwarz) sowie nach der Beladung mit Methylenblau (blau) bzw. nach einer entsprechenden Behandlung mit Wasser (Blind; grau).

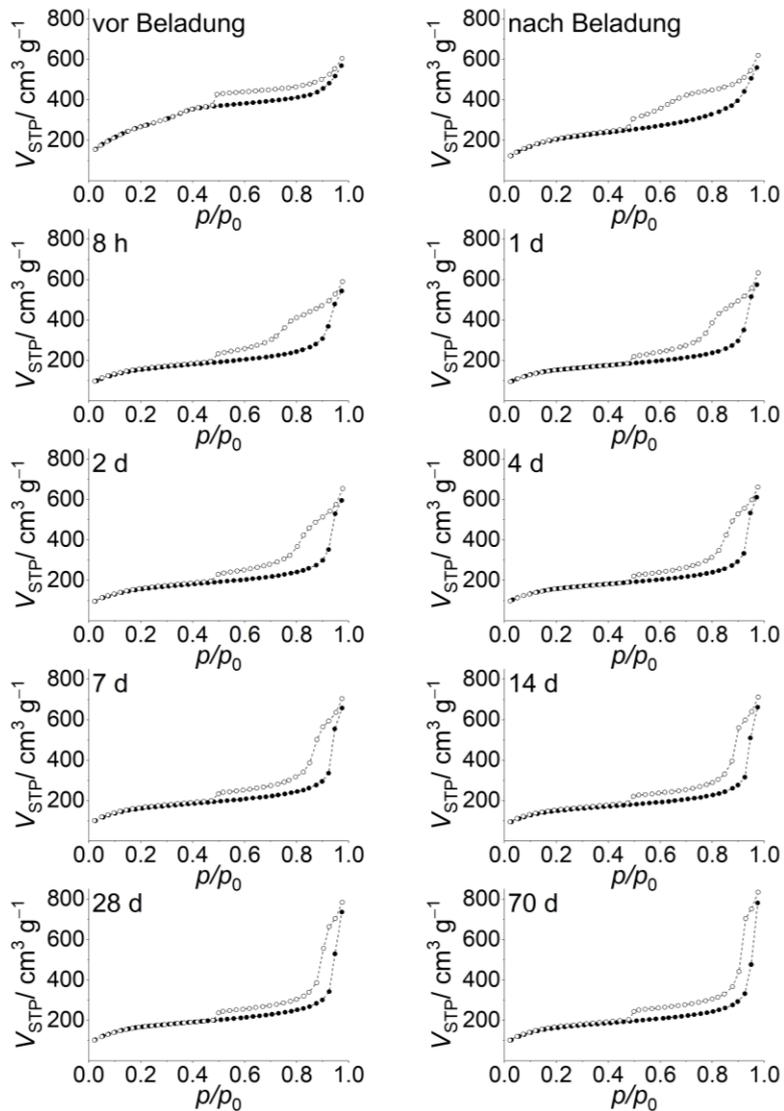


Abb. 112: Stickstoffphysisorptionsisothermen von CSNP\_Blind vor der Beladung (oben links), nach der Beladung (oben rechts) bzw. nach 8 h (2. Reihe; links), 1 d (2. Reihe; rechts), 2 d (3. Reihe; links), 4 d (3. Reihe; rechts), 7 d (4. Reihe; links), 14 d (4. Reihe; rechts), 28 d (unten; links) oder 70 d (unten; rechts) in PBS.

Vor der Beladung bzw. der Behandlung mit Wasser unter Beladungsbedingungen im Falle der Blindprobe zeigt der Desorptionszweig einen Verlauf, welcher nahezu waagrecht zur x-Achse verläuft und drastisch bei einem Relativdruck von 0.47 abfällt. Nach der Beladung ändert sich dies zunächst durch eine leichte Wölbung im Desorptionszweig bei höheren Relativdrücken, welche sich mit zunehmender Freisetzungzeit mehr und mehr zu einer weiteren Stufe im Desorptionszweig formt (bis Tag 2). Dieser Kurvenabfall ist im Verlauf weniger drastisch und deutet eher auf einen „*pore blocking*“-Effekt bzw. eine gleichgewichtsgesteuerte Desorption hin, was andeutet, dass die Porenausgänge mit der Zeit breiter werden.<sup>[216]</sup> Mit voranschreitender Zeit wird der Bereich der Hysterese bei hohen Relativdrücken immer schmaler und damit liegen letztendlich zwei rasch abfallende Stufen vor. Dabei ist anzumerken, dass der Adsorptionszweig stets unverändert bleibt und sich lediglich die Form des Desorptionszweiges verändert. Der hier beobachtete mehrstufige Verlauf ähnelt dem einer Hysterese des Typs H5, welcher charakteristisch für Materialien mit offenen und teilweise blockierten Poren ist.<sup>[15,168,169]</sup> In Abschnitt 5.1.3 konnte anhand eines Hysteresenscans gezeigt werden, dass eine kavitätsinduzierte Desorption und damit durch den schmalen Porenhals limitierte Desorption bei unbehandelten CSNPs vorliegt; dieser Part der Hysterese bei einem Relativdruck von 0.47 ändert sich nur geringfügig und verschwindet nicht. Durch die zweite Stufe im Desorptionszweig deutet sich jedoch ein Übergang von einem kavitätsinduzierten raschen Abfall im Desorptionszweig zu einem langsamen durch „*pore blocking*“ verursachten Entleeren des Porenraums in Abhängigkeit eines größer werdenden Porenhalses an. Ähnliches wurde von MORISHIGE et al.<sup>[217]</sup> vorgestellt, wobei sich der Verlauf des Adsorptionszweiges ebenfalls nicht veränderte. Folglich ist anzunehmen, dass die Porenkondensation nicht beeinflusst wird, sich jedoch der Desorptionsmechanismus teilweise aufgrund vergrößerter Porenausgänge infolge der Lagerung in PBS zu verändern scheint. Eine mehrstufige Isotherme wurde ebenfalls von TENG et al.<sup>[33]</sup> für hohle Multischicht-PMO-Nanopartikel berichtet. Eine mehrstufige Isotherme und eine bimodale Porenweitenverteilung wurden für mittels pseudomorpher Transformation hergestellte poröse Partikel bestehend aus SBA-15 und MCM-41 von REBER et al.<sup>[46]</sup> erhalten, wobei sich die Ausprägung der einzelnen Stufen je nach Transformationsgrad veränderte.

Um die Vermutung eines veränderten Desorptionsmechanismus aufgrund breiter werdender Porenausgänge zu überprüfen, sind in Abb. 113 die DFT-Porenweitenverteilungen der Proben vor und nach der Beladung (links) sowie einiger exemplarischer Freisetzungsporen (rechts) aufgeführt. Da für deren Bestimmung jedoch lediglich die Adsorptionszweige genutzt wurden, sind in Abb. 114 ebenfalls die mittels BJH-Methode aus dem Desorptionszweig ermittelten Porenweiten aufgeführt. Der Desorptionszweig kann für die Bestimmung der Größe von Porenausgängen genutzt werden, allerdings ist dies für Proben mit Kavität nicht (quantitativ) möglich <sup>[168]</sup> und soll daher im Fall der CSNPs nur qualitativ zeigen, dass das Porensystem durch die Freisetzungsbedingungen eine Veränderung erfahren hat.

Die DFT-Porenweitenverteilungen für die Proben vor und nach der Beladung zeigt, dass die für die CSNPs charakteristische bimodale Verteilung mit je einem Maximum für den Silica-Kern und einem für die Organosilica-Hülle nach der Beladung verloren ging. Das zweite Maximum bei 3.8 nm, welches in Abschnitt 5.1.3 anhand eines Referenzmaterials dem Silica zugeordnet werden konnte, verschwindet bzw. ist nur noch geringfügig zu erahnen. Dies deutet daraufhin, dass, wie aus Ergebnissen der zuvor vorgestellten Materialien zu erahnen war, Silica zuerst und in stärkerem Maß als das Organosilica degradiert wird. Bei den Freisetzungsporen ist lediglich das erste Maximum, welches dem Organosilica zugeordnet wurde, erhalten geblieben. Dabei weisen die Kurven keine Veränderung der Lage des Maximums auf und auch das adsorbierte Volumen ändert sich bis hin zu 70 d nicht, weshalb auch für das Phenylen-PMO in der Hülle der CSNP von einem unter den Freisetzungsbedingungen stabilen Material auszugehen ist. Bei Betrachtung der BJH-Porenweitenverteilung, generiert aus den Desorptionsdaten, zeigt sich, dass für die Porenausgänge zunächst (vor der Beladung) nur ein Maximum vorliegt. Nach der Beladung hingegen bzw. mit zunehmender Freisetzungszeit bildet sich ein weiterer kleinerer Peak aus, dessen Maximalwert sich zunehmend zu höheren Werten verschiebt. Gleichzeitig sinkt die Höhe des ersten Maximums. Diese Ergebnisse belegen somit, dass sich das Porensystem durch die Lagerung in PBS verändert; die kavitätsinduzierte Desorption, sichtbar durch die Stufe im Desorptionszweig bei 0.47, blieb von einer Größenänderung des Porenhalses jedoch ähnlich wie bei REBER et al. <sup>[46]</sup> unbeeinflusst. <sup>[175]</sup>

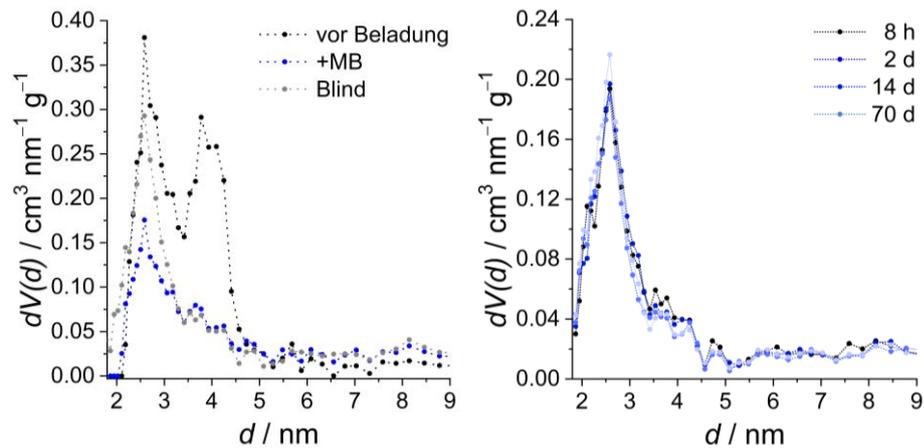


Abb. 113: Links: DFT-Porenweitenverteilungen des Adsorptionszweiges der CSNPs vor der Beladung sowie von CSNP\_Blind und CSNP\_MB. Rechts: Exemplarische DFT-Porenweitenverteilungen des Adsorptionszweiges von Freisetzungsprouben der CSNPs.

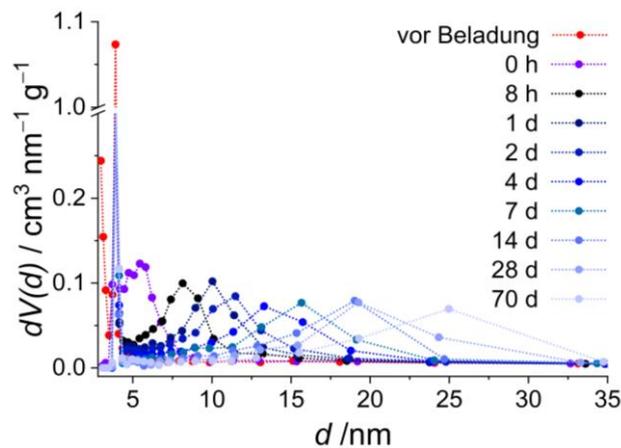


Abb. 114: BJH-Porenweitenverteilungen der Freisetzungsprouben von CSNP\_Blind, welche aus den Desorptionskurven ermittelt wurden.

Um die Auswirkungen dieser Veränderungen weiter im Hinblick auf die Porosität zu diskutieren, sind in Abb. 115 die BET-Oberflächen sowie die totalen Porenvolumina der CSNPs in Abhängigkeit der Freisetzungszeit aufgetragen. Es ist ein rasanter Verlust an spezifischer Oberfläche in den ersten 8 h festzustellen, der, wie schon bei den NPOSNPs angenommen, auch auf PBS-Rückständen beruhen kann. Da jedoch die Verringerung der BET-Oberflächen um  $190 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf  $570 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  (Blindprobe) bzw. um  $190 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  auf  $330 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  (beladene Probe) deutlich höher ausfällt und sich in den DFT-Porenweitenverteilungen bereits andeutete, dass das Silica im Kern der Partikel degradiert wurde, ist davon auszugehen, dass die Reduktion der spezifischen Oberfläche hauptsächlich auf letzterem beruht. Zudem bleibt der Wert der BET-Oberfläche nach dem anfänglichen Verlust fast konstant, wie es auch schon für die NPOSNPs der Fall war. Somit scheint der Organosilica-Teil der CSNPs stabil zu sein und langfristig für das Aufrechterhalten eines porösen Systems verantwortlich zu sein. Nach 70 d werden noch spezifische Oberflächen von

$600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  (Blindprobe) bzw.  $300 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  (beladene Probe) erzielt und somit deutlich höhere als für reine NPSNPs (beide nach 70 d  $115 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Diese Annahmen werden bestätigt durch Einbeziehung der Ergebnisse für das totale Porenvolumen. Dieses weist für beladene Proben zwar aufgrund der Porenraumfüllung mit Methylenblau geringere Werte auf, für die beladenen als auch unbeladenen (Blind)-Proben ist jedoch ein Anstieg des Porenvolumens festzustellen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich bei Auflösung des Silica-Kerns mehr Raum im Inneren der Partikel ergibt, sodass sich bei bereits teilweise degradiertem Material Hohlräume ausbilden, in denen Adsorptivmoleküle adsorbieren können.

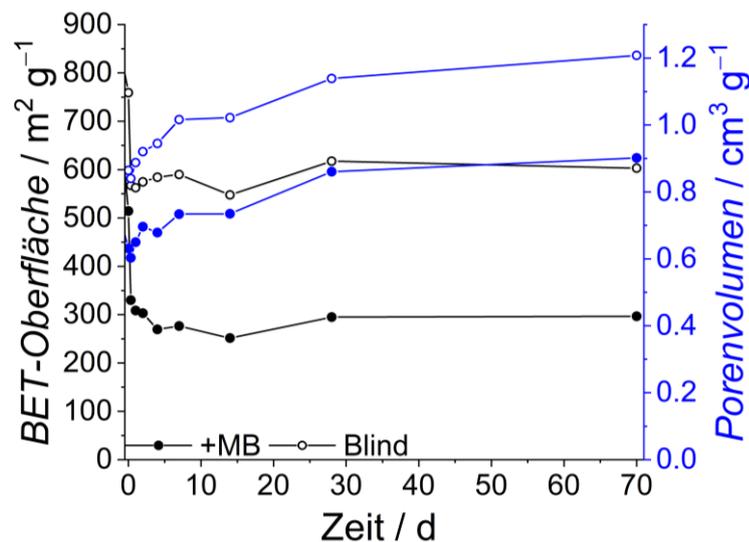


Abb. 115: Auftragung der BET-Oberfläche (schwarz) bzw. des totalen Porenvolumens (blau) von mit Methylenblau beladenen CSNPs (gefüllte Symbole) und der Blindprobe (leere Symbole) in Abhängigkeit der Zeit in PBS.

Um die Degradation nicht nur auf Annahmen aufgrund der Physisorptionsergebnisse zu stützen, sondern auch quantitativ nachzuweisen, sind die mittels ICP-OES ermittelten Gehalte an aufgelöstem Silicium in den Freisetzungsrückständen in Abb. 116 aufgeführt. Eine Degradation der CSNPs ist anhand des Kurvenverlaufs zu belegen. Es wurden Gesamtmengen von  $196.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  (CSNP\_MB) bzw.  $199.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  (Blind) nach 70 d erzielt, wobei der Kurvenverlauf dem der anderen Materialien ähnelt. Pro Zeitschritt wurden  $24.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  bzw.  $24.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  aufgelöst. Damit liegen die Werte noch unter der Löslichkeitsgrenze von Silica und den Erwartungen entsprechend zwischen den Resultaten für NPSNPs bzw. NPOSNPs.

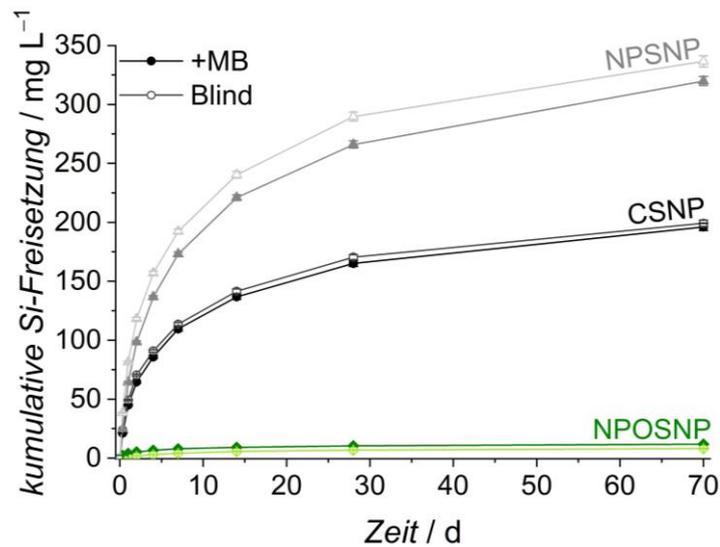


Abb. 116: Ergebnisse der ICP-OES-Untersuchungen zur Konzentration von Silicium während der Freisetzungsversuche. Gezeigt ist eine kumulative Auftragung der ermittelten Massenkonzentration an Silicium der CSNPs (schwarz). Vergleichend dazu sind nochmals die Ergebnisse für NPSNPs (grau) und NPOSNPs (grün) gezeigt.

Um den Auflösungsmechanismus weiter zu ergründen, sind TEM-Aufnahmen der Freisetzungproben angefertigt worden, die in einer Übersicht in Abb. 117 zusammengestellt sind.

Es zeigt sich, dass die Form und Größe der Partikel unverändert erscheint. Davon war bei einem stabileren Hüllenmaterial in Form des Organosilicas auszugehen. Den zuvor diskutierten Ergebnissen zufolge ist eine Auflösung des Kerns anzunehmen, was ist den vorliegenden Bildern jedoch aufgrund der Lage im Zentrum der Partikeln schlecht nachvollziehbar ist. Allerdings zeichnet sich um den Bereich der zentralen hell erscheinenden Silicananopartikel herum zunehmend ein schwarzer Ring ab, der auf die Abwesenheit von Materie und damit die Vergrößerung der Kavitäten zwischen dem Kern und der Hülle hindeutet.

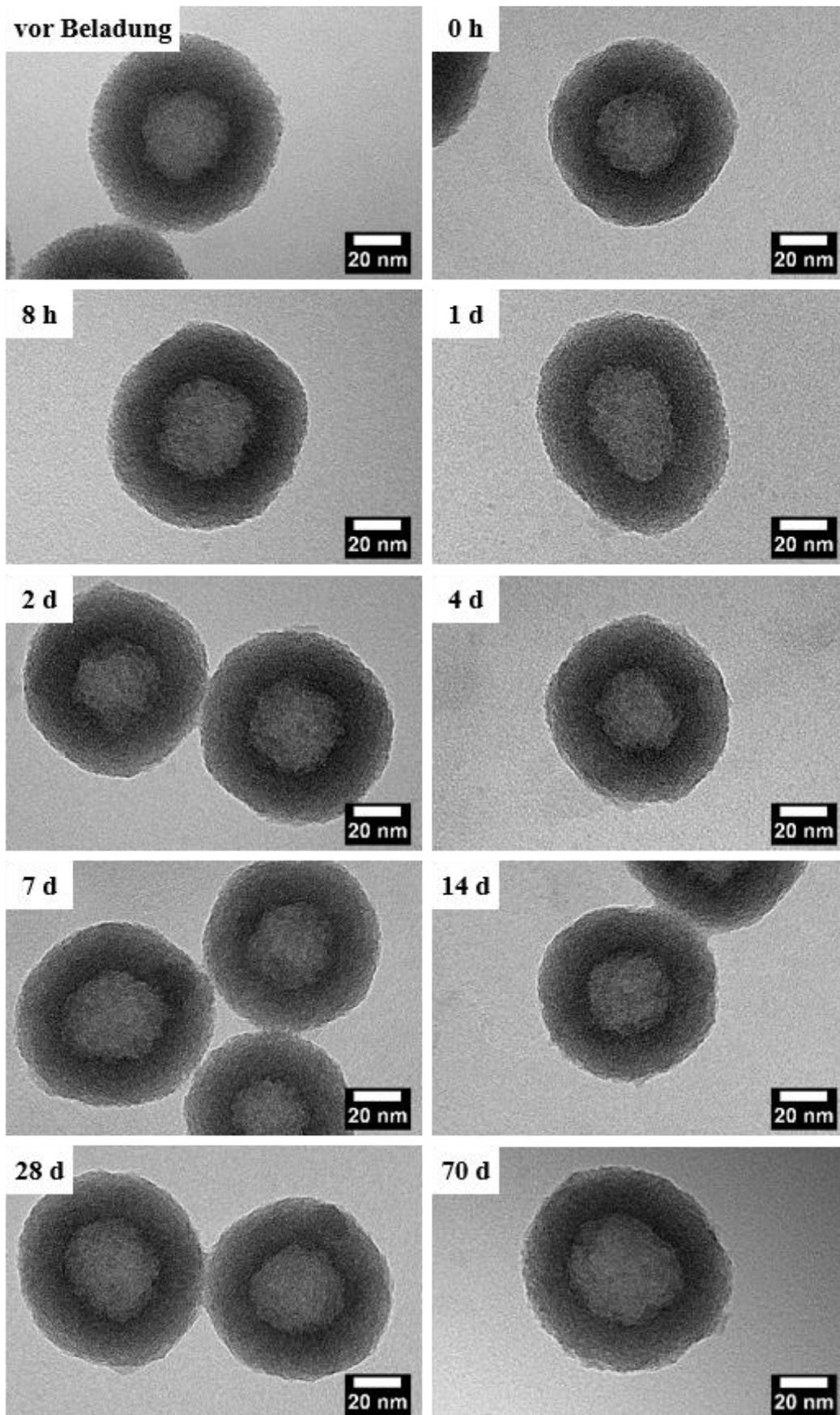


Abb. 117: TEM-Aufnahmen von CSNP\_Blind vor der Beladung (oben links), nach der Beladung (oben rechts; 0 h) bzw. hier Lagerung in Wasser unter Beladungsbedingungen sowie der Freisetzungspuren nach verschiedenen Lagerungszeiten in PBS bei 37 °C. Aufgeführt sind Proben in der Reihenfolge steigender Zeiten von 8 h über 1 d, 2 d, 4 d, 7 d, 14 d, 28 d bis hin zu 70 d.

Ebenso wie für die vorherigen Partikeltypen, wurde auch für die CSNPs untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Veränderung der BET-Oberfläche und der freigesetzten Menge an Methyleneblau besteht. Das zugehörige die jeweiligen Ergebnisse vergleichende Diagramm ist in Abb. 118 zu finden. Wie aufgrund der Degradation des Silica-Kerns zu erwarten war, wird für dieses in seiner Gesamtheit langfristig instabile System kein Zusammenhang zwischen der Änderung der BET-Oberfläche und der freigesetzten Menge an Methyleneblau ermittelt, die zugehörigen Kurven können nicht zur Deckung gebracht werden. Allerdings ist auffällig, dass sich bei der Freisetzungskurve ab etwa dem siebten Tag ein linearer Anstieg ergibt und dass das Plateau der Kurve noch nicht erreicht ist. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Farbstoffversuche in Abschnitt 5.3.2 überein.

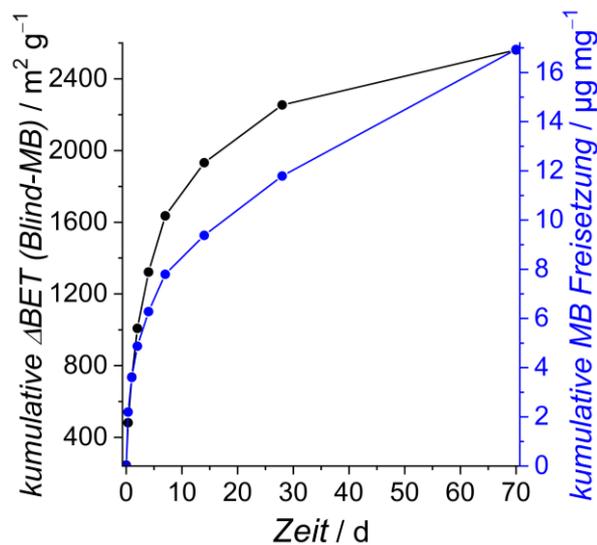


Abb. 118: Vergleich der kumulativen Methyleneblau-Freisetzung (blau) mit der kumulativ aufgetragenen Differenz der BET-Oberfläche zwischen beladenen CSNPs und der Blindprobe (schwarz).

Zusammenfassend für dieses Kapitel ist festzuhalten, dass die Beladungen in Ethanol etwas schonender für die Materialien zu sein scheinen als jene in Wasser; für CSNPs wurde sogar ein Anstieg der BET-Oberflächen für die Blindproben ermittelt, da die Lagerung in Ethanol bei den verwendeten extrahierten Partikeln scheinbar eine weitere Extraktion von SDA-Resten auslöst. Die Beladung der Partikel kann anhand deutlich verringerter Werte für BET-Oberflächen und Porenvolumina belegt werden. Allerdings zeigt sich für NPSNPs, CSNPs und in geringerem Maße für NPOSNPs eine Degradation des Materials, welche sich in einem Verlust der Porosität äußert. Diese scheint jedoch relativ unabhängig von der Beladungszeit und auch limitiert zu sein. Sobald die Löslichkeit von (Organo)silica im jeweiligen Lösungsmittel erreicht ist, findet keine weitere Auflösung statt.

Ebenso ist festzuhalten, dass sich die drei untersuchten Arten von Nanopartikeln hinsichtlich ihrer Stabilität und den Änderungen der Porosität unter Freisetzungsbedingungen in PBS bei 37 °C deutlich voneinander unterscheiden. Die NPSNPs weisen die geringste Stabilität auf. Ihre Form und Größe ändert sich mit zunehmender Zeit. Gleichzeitig ist ein drastischer Verlust an spezifischer Oberfläche und Porenvolumen zu ermitteln. All dies wird hauptsächlich auf eine Degradation des Materials zurückgeführt, welche mittels Bestimmung des Siliciumgehalts der Überstandslösungen durch ICP-OES-Untersuchungen bestätigt werden konnte. Dabei ist die Degradation durch die Löslichkeit des Silicas begrenzt und die ermittelten Werte für jeden Überstand stimmen gut mit dem entsprechenden Literaturwert überein. Die ICP-OES-Messungen offenbarten außerdem, dass das Organosilica bei den gegebenen Bedingungen stabil ist, da kaum gelöstes Silicium detektiert werden konnte. Auch die Physisorptionsuntersuchungen und TEM-Aufnahmen sind im Einklang mit dieser Annahme, dass sich die Porosität langfristig kaum verändert und Form und Größe ebenfalls gleich zu bleiben scheinen.<sup>[16]</sup> Das aus Silica und Organosilica kombinierte System, die CSNPs, scheinen ebenso wie das Silica nicht stabil zu sein, zumindest nicht als Ganzes. Es ist eine selektive Auflösung des Silica-Kerns ermittelt worden. Dies äußert sich durch ein steigendes Porenvolumen, eine zwar sinkende aber langfristig nahezu gleichbleibende BET-Oberfläche und Veränderungen im Verlauf des Desorptionszweigs. Die sich dadurch verändernde Hysteresenform deutet eine Veränderung des Porensystems an, welche mittels Porenweitenverteilungen bestätigt wurde. Da das Silica das Zentrum der CSNPs bildet, ist dies in TEM-Aufnahmen schlecht ersichtlich, allerdings belegen diese Aufnahmen die Stabilität der Organosilica-Hülle. Auch die ICP-OES-Resultate sind im Einklang mit diesen Annahmen, da die für CSNPs ermittelten Werte zwischen denen der reinen Silica- bzw. Organosilica-Materialien liegen. Als Ursache für die höhere Stabilität des Porensystems von Organosilica(komponenten) und den Partikeln selbst in Relation zum Silica werden die von MIETNER et al.<sup>[93]</sup> vorgestellten verschiedenen Modi der Porenfüllung vermutet. Die Benetzung der Porenwände ist dabei umso besser, je hydrophiler die Porenwände sind; periodische hydrophobe Einheiten wie sie beim Organosilica vorliegen behindern dies.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neuartige Biomaterialien hergestellt und charakterisiert werden. Dabei war die Zielsetzung, zunächst biokompatible poröse Nanopartikel zu synthetisieren, um diese für Wirkstofffreisetzungssysteme nutzbar zu machen. Als Materialien wurden dabei das als biokompatibel bekannte Silica<sup>[16]</sup> sowie periodisch mesoporöses Organosilica (PMO) verwendet, welches ebenfalls als (potentiell) biokompatibel<sup>[12,17,18,69,95,103]</sup> gilt. Die Herausforderung im Verlauf der Arbeit bestand darin, PMOs mit Biphenylen-Einheit im Nanometermaßstab zu synthetisieren, was in der Literatur noch nicht beschrieben bzw. bisher nur für kürzere organische Brückeneinheiten berichtet worden ist.<sup>[18,95,103]</sup> Zum anderen sollte ein Kern-Schale-System bestehend aus Materialien mit unterschiedlichem chemischen Charakter (hier: Silica und PMO) und Porosität in Kern und Schale für ein duales Freisetzungssystem entwickelt werden. Ein solches System ist ebenfalls neuartig, da lediglich Kern-Schale-Nanopartikel mit Silica-<sup>[30,37,40]</sup> bzw. PMO-Schale<sup>[31,33]</sup> und dichtem Kern bekannt sind oder aber komplett poröse Kern-Schale-Systeme mit unterschiedlicher Porosität, aber aus dem gleichen Material bestehend, beschrieben sind.<sup>[46]</sup>

Die Synthese von nanoporösen Organosilica-Nanopartikeln (NPOSNP) in Form von Biphenylen-PMOs fokussierte sich zunächst auf ein in der Literatur beschriebenes simples Reaktionssystem mit je einem Lösungsmittel ( $\text{H}_2\text{O}$ ), SDA (OTAC), dem Biphenylen-Präkursor und einer Base (NaOH), welches durch Variationen der Reaktionskomponenten den Zielvorgaben dieser Arbeit angepasst werden sollte.<sup>[191]</sup> Die Herstellung von Organosilica mit in den Porenwänden inhärenten Biphenylen-Einheiten und großen spezifischen Oberflächen von  $690 - 940 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  war dabei möglich, allerdings wurden agglomerierte, ungleichmäßig geformte Partikel mit hydrodynamischen Durchmessern von  $340 - 1280 \text{ nm}$  statt der beabsichtigten  $40 - 50 \text{ nm}$  erhalten. Durch Ergänzung eines zweiten SDAs zum OTAC in Form des Triblockcopolymer Pluronic® F-127 und eines zweiten weniger polaren Lösungsmittels gelang in basischer wässrig-ethanolischer Lösung die Herstellung von Biphenylen-PMO im Nanometermaßstab, was mittels TEM-Aufnahmen und DLS-Messungen belegt werden konnte. Es wurden stäbchenförmige Nanopartikel mit einer Länge von etwa  $40 \text{ nm}$  und einer Breite von etwa  $20 \text{ nm}$  erhalten. Mit einer spezifischen Oberfläche von  $650 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und einem Porendurchmesser von  $3.2 \text{ nm}$

wurde ein für die Anwendung als Freisetzungssystem geeignetes Porensystem erzielt. Die organischen Biphenylen-Brückeneinheiten mit einem Massenanteil von über 50 wt% (gemäß Thermogravimetrie) konnten mittels IR-Spektroskopie nachgewiesen werden und waren im Verlauf verschiedenster Aufarbeitungsschritte stabil. Diese Aufarbeitungsschritte beinhalteten verschiedene Extraktions- und Calcinationsvorgänge, um die verwendeten SDAs möglichst restlos aus dem Porensystem zu entfernen. Dies stellte zu Beginn der Arbeit ein Problem dar. Aufgrund der organischen Brücken des PMOs ist die Calcinationstemperatur limitiert, um einer thermischen Zerstörung des Materials vorzubeugen, was in Kohlenstoffresten im Porensystem der Nanopartikel resultierte. Dies war makroskopisch an einer bräunlichen Farbe des Produktes sowie in TEM-Aufnahmen ersichtlich. Durch Variation der Extraktionsparameter konnte eine effektive Methode für das Entfernen des Templats erzielt werden. Diese beinhaltete eine Extraktion in Hexan, Isopropanol und Salzsäure (2 M) unter Rückfluss, gefolgt von einer zweiten Extraktion in Ethanol und Salzsäure (2 M) sowie einer Calcination bei 350 °C. Mittels verschiedener Synthesevariationen der NPOSNP-Synthese konnte gezeigt werden, dass die Größenkontrolle der Biphenylen-PMO-Nanopartikel zum Erreichen der Zielgröße im Nanometerbereich mittels des Co-SDA-Mechanismus<sup>[73,74]</sup> erfolgte. Dabei war eine Kombination aus einem Tensid mit Alkylkette und polarer Kopfgruppe sowie einem Triblockcopolymer nötig. Diese war aber nicht beschränkt auf die vorrangig verwendeten Agentien OTAC und Pluronic® F-127; auch mit CTAB und Pluronic® P-123 konnten anisotrope, poröse Nanopartikel erhalten werden.

In Ergänzung zu den NPOSNPs wurden die in der Arbeitsgruppe etablierten nanoporösen Silica-Nanopartikel (NPSNPs)<sup>[11,85,166]</sup> mit einer Größe von etwa 40 nm und einer spezifischen Oberfläche von  $1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  als Referenz erfolgreich synthetisiert und mit Methoxyphenylgruppen<sup>[11,192]</sup> funktionalisiert. Die NPSNPs dienten zusätzlich zu ihrer Referenzfunktion als Ausgangsmaterial für die Herstellung der neuartigen, vollständig porösen Kern-Schale-Systeme bestehend aus Silica-Kern und Organosilica-Schale. Die erfolgreiche Synthese der Kern-Schale-Nanopartikel (CSNPs) konnte mittels verschiedener Charakterisierungsmethoden belegt werden. Anhand von TEM-Aufnahmen wurde eine sphärische Partikelform mit einem Gesamtdurchmesser von etwa 80 nm ermittelt, die Schale weist dabei eine Dicke von 20 nm auf. DLS-Messungen bestätigten die Partikelgröße und deuten auf

eine Agglomeration hin, welche auf ein geringes Zeta-Potential von etwa  $-5$  mV bei neutralem pH-Wert zurückgeführt wurde. Die organischen Phenylen-Gruppen mit einem Massenanteil von 23 wt% (gemäß Thermogravimetrie) konnten mittels IR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Der hydrophobe Charakter der Hülle sowie der hydrophile Charakter des Kerns konnten mittels Wasserdampfsorption belegt werden. Der besondere Aufbau dieser neuartigen Kern-Schale-Nanopartikel spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Stickstoffphysisorption wider. Die Isotherme ergab eine BET-Oberfläche von  $600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  und wies einen charakteristischen Abfall des Desorptionszweiges bei einem Relativdruck von 0.47 auf. Dieser konnte mittels Hysteresenscan auf eine kavitätsinduzierte Desorption aufgrund von tintenfassförmigen Poren zurückgeführt werden, welche an der Grenze von Kern und Schale aus kleinen und größeren Poren aufgebaut wurden. Die DFT-Porenweitenverteilung wies zwei Maxima auf, die mittels Referenzmaterialien aus reinem Phenylen-PMO und NPSNPs, welche unter denselben Reaktionsbedingungen synthetisiert worden waren, je einem Material zugeordnet werden konnten. Die Organosilica-Schale wies einen Porendurchmesser von 2.6 nm auf, für den Silica-Kern wurde ein Wert von 3.8 nm ermittelt. Im Verlauf der Arbeit zeigte sich, dass für eine Reproduktion der Partikelgröße von 80 nm die Oberflächensilanolgruppen der NPSNP-Kerne essentiell sind, da diese als Anknüpfungspunkte für den PMO-Präkursor dienen. Eine infolge von Calcination reduzierte Anzahl der Silanolgruppen hatte zur Folge, dass CSNPs mit deutlich größerem Durchmesser gebildet wurden, welche im Zentrum mehrere agglomerierte Kerne aufwiesen. Mithilfe einer Vorbehandlung mit Wasserstoffperoxid und Ammoniumhydroxid oder einer Extraktion anstelle einer Calcination wurde diesem Problem entgegengewirkt. Ebenfalls deutlich größere CSNPs als 80 nm mit multiplen Kernen wurden unter Verwendung von mit Methylenblau beladenen NPSNPs als Ausgangsmaterial erhalten. Ebenso zeigte sich, dass fast die gesamte Farbstofffracht infolge der Reaktion und Aufarbeitungsschritte die Partikel verlassen hat, sodass eine post-synthetische Beladung zu empfehlen ist.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden siliconbasierte Komposite für biomedizinische Anwendungen hergestellt und charakterisiert. In Silicon wird Silica als Füllstoff zur Adaptierung der mechanischen Eigenschaften verwendet.<sup>[21,23,24,111]</sup> Dieses ist üblicherweise hydrophob funktionalisiert, um die Einarbeitung in das Komposit zu erleichtern und „*crepe-hardening*“-Effekte zu reduzieren.<sup>[23–25]</sup> Wenn poröse

Nanopartikel verwendet werden, bietet sich die Möglichkeit, den Porenraum zusätzlich als Freisetzungssystem nutzbar zu machen.<sup>[11]</sup> Als Neuheit in dieser Arbeit wurden die bisher noch nicht als Füllstoffe in Silicon verwendeten PMO-Nanopartikel im Vergleich zu den üblicherweise genutzten Silica-Nanopartikeln eingesetzt. Diese boten mehrere Vorteile im Vergleich zum Silica, welche in dieser Arbeit aufgezeigt werden konnten. Aufgrund der organischen Brückeneinheiten und dem daraus resultierenden hydrophoben Charakter der Nanopartikel entfiel eine post-synthetische Modifikation wie im Falle der Silica-Füllstoffe und eine einfache Einarbeitung der Partikel ins Komposit war zu erwarten. Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden. Zum einen waren die Kompositmischungen vor der Ausheilung bei gleichen Füllstoffanteilen für NPOSNPs weniger viskos als für NPSNPs, zum anderen waren die maximal hinzufügbaren Mengen an Füllstoff für Organosilica höher als für Silica. Das Limit für homogene Proben stieg in der Reihenfolge NPSNP (7.5 wt%) < NPSNP\_MeOPh (10.0 wt%) < CSNP (20.0 wt%) bis hin zu NPOSNPs mit dem höchsten Anteil von 25.0 wt%. Die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften mittels Kompressionstests, Zugtests und rheologischen Messungen zeigte, dass für das Referenzsystem mit NPSNPs als Füllstoff eine zunehmende Verfestigung mit steigender Füllstoffmenge erzielt wurde. Dies beruhte auf den zunehmenden Wechselwirkungen, vorrangig in Form von starken Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Silanol- und Siloxangruppen, aufgrund der steigenden Anzahl an Vernetzungspunkten in Form der Füllstoffe. Im Gegensatz dazu wurde für alle Organosilica-Nanopartikel zunächst eine Erweichung der Komposite mit einem Minimum der E-Moduln bei 5.0 wt% beobachtet. Eine weichmachende Wirkung von Füllstoffen wurde bisher in der Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben. Der Einsatz von Weichmachern in Siliconen ist ebenfalls unüblich. Der in anderen Polymeren nachteilige Effekt des Entweichens von oft toxischen Weichmachern entfiel in den hier vorgestellten Kompositen, da die weichmachende Wirkung von den Organosilica-Füllstoffen verursacht wurde, welche im Polymernetzwerk verankert waren. Als Ursache der Erweichung bei geringem Füllstoffanteil wurden die von den hydrophoben Gruppen ausgebildeten schwachen Füllstoff-Polymer- und Füllstoff-Füllstoff-Interaktionen angenommen. Durch den im Organosilica verringerten Anteil an Silanolgruppen hatten die von ihnen ausgebildeten starken Wasserstoffbrückenbindungen erst bei höheren Füllstoffmengen einen merklichen Anteil an den ermittelten mechanischen

Eigenschaften. Ab etwa 10.0 wt% wurde auch für die Komposite mit Organosilica-Füllstoff eine stetige Verfestigung des Materials mit steigendem Füllstoffanteil festgestellt. Ein Vergleich von beladenen und unbeladenen Füllstoffen mittels rheologischer Messungen zeigte keinen nennenswerten Einfluss der Beladung auf die mechanischen Eigenschaften. Durch Variation der Füllstoffmenge konnten E-Moduln (Kompression) im Bereich von 0.9 - 3.5 MPa für NPSNP, 0.3 - 0.9 MPa für NPSNP\_MeOPh, 0.4 - 2.3 MPa für CSNP bzw. 0.6 - 4.0 MPa für NPOSNP erzielt werden, was zeigte, dass eine Anpassung der mechanischen Eigenschaften an die beabsichtigte Anwendung über den Füllstoffanteil möglich ist. Um zu testen, ob eine Anwendung der Komposite als Biomaterial in Frage kommt, wurden zur Beurteilung der Zytotoxizität erste orientierende Zelltestuntersuchungen an Kompositen mit 10.0 wt% NPOSNPs durchgeführt. Diese zeigten für murine Fibroblasten (L-929) und humane Lungenkarzinomzellen (A549) geringe Überlebensraten nach einer Kultivierungszeit von 72 h und Viabilitäten nahe 70 % nach 24 h. Dies ist für diese Zelllinien als positiv zu erachten, da Gewebeanhaftungen und Karzinomzellen an vielen Implantatoberflächen unerwünscht sind. Die empfindlicheren humanen mesenchymalen Stammzellen (AD47N) hingegen wiesen nach 24 h deutlich höhere Überlebensraten (140 %) auf als die Referenz in Form von Silicon ohne Füllstoffe, welches bereits vom Hersteller als nicht zytotoxisch untersucht worden war. Auch die Viabilität nach 72 h liegt noch an der nach ISO 10993-5 definierten 70 %-Marke, die Komposite waren folglich für diese Zellen nicht zytotoxisch. Insgesamt sind jedoch geringe Überlebensraten festgestellt worden, was zum einen auf eine mangelnde Adhäsion auf den hydrophoben Oberflächen und zum anderen auf möglicherweise abgegebene Fremdstoff aus dem Komposit zurückgeführt wird. Es wurden für die ersten Tests Nanopartikel mit unzureichend entferntem SDA innerhalb der Komposite verwendet, die eventuell toxisch gewirkt haben können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Prozedur zur Entfernung der SDAs aus den Nanopartikel daraufhin jedoch optimiert, sodass bei zukünftigen Zelluntersuchungen Probleme durch SDA-Reste vermieden werden. Eine grundsätzliche Biokompatibilität für PMOs konnte von anderen, parallel zu dieser Arbeit an diesen Materialien forschenden Gruppen,<sup>[18,95,103]</sup> gezeigt werden, weshalb trotz der hier eher geringen Zellviabilitäten PMO als potentiell Biomaterial zu betrachten ist.

Nach erfolgreicher Herstellung der bisher einzigartigen potentiellen Biomaterialien in partikulärer Form und als Komposit erfolgte eine Testung ihrer Eigenschaften in Bezug auf die beabsichtigte Wirkstofffreisetzung in physiologischem Medium (PBS; pH 7.4). Für NPOSNPs wurde im Rahmen des Exzellenzclusters *Hearing4all* der potentiell neuroprotektive Wirkstoff Rolipram<sup>[118]</sup> ausgewählt und Freisetzungen sowohl aus den Nanopartikeln als auch aus Kompositen mit NPOSNPs untersucht. Über einen Zeitraum von 7 d konnten aus den Nanopartikeln je nach Beladungszeit  $36 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (3 d Beladung) bzw.  $19 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  (2 d Beladung) Rolipram abgegeben werden. Aus den Kompositen wurde über einen deutlich längeren Zeitraum von 50 d bzw. 100 d Rolipram freigesetzt. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass Komposite mit NPOSNPs deutlich weniger Wirkstoff ( $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 100 d) abgeben als die Referenzkomposite mit NPSNP\_MeOPh ( $13 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  nach 100 d), was auf eine stärkere Interaktion zwischen Rolipram und organischen Einheiten der NPOSNPs zurückgeführt wurde. Im Rahmen einer potentiellen Anwendung sind NPOSNPs daher bevorzugt zu verwenden, wenn nur geringe Wirkstoffmengen erforderlich sind; zudem könnte die Wirkstoffabgabe aus NPOSNPs langfristiger sein, da das entsprechende Medikament nach und nach beim Abbau des Trägermaterials abgegeben wird.

Das Kern-Schale-System wurde in Bezug auf die Entwicklung eines dualen Freisetzungssystems mit potentiell sequentieller Abgabe der eingelagerten Substanzen zunächst mit Farbstoffen als Modellsubstanz getestet, anschließend erfolgten Experimente mit Wirkstoffkombinationen aus hydrophoben und hydrophilen Medikamenten. Bei der Farbstofffreisetzung war bereits an der Färbung der Überstände ersichtlich, dass zunächst das hydrophobe, gelbe Fluorescein abgegeben wurde, gefolgt vom hydrophilen Methylenblau, welches insgesamt über einen Zeitraum von einem Jahr freigesetzt wurde. UV/Vis-Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung der Farbstoffkonzentrationen in den Überständen bestätigten dies und lieferten Freisetzungsprofile. Für Fluorescein wurde eine rasche Freisetzung, ein „burst release“, ermittelt. Methylenblau wurde nahezu linear über mehrere Monate abgegeben bis letztendlich das Reservoir in den Partikeln erschöpft war und sich ein Plateau in der kumulativen Auftragung ergab. Die Referenzproben mit je einem Farbstoff waren im Einklang mit diesen Ergebnissen, wobei sich beim Vergleich mit dem dualen System ein kooperativer Effekt zwischen den verschiedenen Farbstoffen andeutete, was die Menge an Fluorescein beim dualen

System steigerte. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde angenommen, dass das hydrophobe Fluorescein in der hydrophoben Organosilica-Schale angereichert vorlag und aufgrund der kurzen Diffusionswege rasch abgegeben werden konnte, Methyleneblau hingegen reichte sich im Kern an, was aufgrund der längeren Diffusionswege eine verzögerte Abgabe zur Folge hatte. Somit konnte das anfangs vorgestellte Konzept für die CSNPs experimentell bestätigt werden.

Um dies für biomedizinische Anwendungen nutzbar zu machen, wurden ebenfalls Versuche mit Wirkstoffen durchgeführt, um das Konzept auf diese zu übertragen. Als erste Kombination wurden das hydrophobe Ciprofloxacin und das hydrophile Dexamethasonphosphat getestet, welche bereits kommerziell als Kombinationspräparat zur Behandlung von Mittelohrentzündungen vertrieben wird.<sup>[113]</sup> Eine gleichzeitige Beladung der CSNP war dabei nicht zielführend, da aufgrund der beschränkten Löslichkeit beider Substanzen im selben Lösungsmittel nur geringe Mengen eingelagert und somit auch nur geringe Mengen freigesetzt werden konnten. Eine zweistufige Beladung ermöglichte eine höhere Wirkstofffracht, allerdings war ein Lösen des Ciprofloxacins nur unter sauren Bedingungen möglich. Aus den Freisetzungprofilen ergaben sich nur geringe Unterschiede aus der Beladungsreihenfolge für die dualen Proben. Bei den Referenzproben mit je einem Wirkstoff hingegen war es relevant für die freigesetzten aktiven Substanzen, ob zunächst in Wasser gelagert (Blindprobe) oder mit Wirkstoff beladen wurde oder eine umgekehrte Reihenfolge (erst Wirkstoff, dann Wasser) angewendet wurde. Dies ließ vermuten, dass sich Wirkstoffkomplexe aus negativ geladenen Dexamethasonphosphatmolekülen und bei pH 7.4 (PBS) positiv geladenen Ciprofloxacinmolekülen bildeten, was ein Ausschwemmen aus den Partikeln verhinderte. Ebenfalls würde dies den für die Ciprofloxacin-Freisetzung aus dem dualen System teilweise linearen Verlauf bis zu 8 h erklären, da positiv geladene Ciprofloxacin mit den negativ geladenen Silanolgruppen im hydrophilen Kern interagieren und folglich mit einer verzögerten Diffusion zu rechnen ist. Es wurden attraktive Wechselwirkungen zwischen negativ geladenen Silanolgruppen des Kerns und positiv geladenem Ciprofloxacin angenommen, welche die beobachtete verzögerte Abgabe zur Folge hätten. Für alle Referenzproben sowie für die Freisetzung von Dexamethasonphosphat aus dem dualen System wurde ein „burst release“ ermittelt. Insgesamt ließ sich also eine duale Freisetzung mit dieser Kombination an Wirkstoffen realisieren, allerdings war diese nicht sequentiell; der

Kern-Schale-Charakter spiegelt sich für diese Wirkstoffkombination also nicht im Freisetungsverhalten wider. Bei Experimenten mit einer weiteren Medikamentenkombination wurden das hydrophobe Ibuprofen und das hydrophile Procainhydrochlorid ausgewählt.<sup>[114]</sup> Die Freisetzung dieser Substanzen wurde über einen Zeitraum von 28 d beobachtet. Dabei wurde erwartungsgemäß eine rasche Freisetzung des Ibuprofens innerhalb der ersten Stunden ermittelt, für das hydrophile Procainhydrochlorid ergab sich über einen längeren Zeitraum eine lineare Freisetzung, deren Plateau im Beobachtungszeitraum noch nicht erreicht worden ist. Für das duale System wurden nach 28 d freigesetzte Mengen von  $7 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  Ibuprofen und  $11 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  Procainhydrochlorid erzielt.

Der letzte Part dieser Dissertation widmete sich Stabilitätsuntersuchungen der synthetisierten Nanopartikel unter physiologischen Bedingungen, da diese als Biomaterial in permanentem Kontakt mit Körperflüssigkeiten sein werden. Die verwendeten Materialien, Silica und PMO, sind hydrolyseempfindlich und ihr Degradationsverhalten ist bereits vielfach untersucht worden. Diese Studien fokussierten sich jedoch meist auf die Degradationskinetik und entsprechend wurden Partikelkonzentrationen unterhalb der Löslichkeit von Silica ( $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) gewählt.<sup>[16,54]</sup> Bei Beladungs- und Freisetzungsversuchen hingegen liegen die Konzentrationen deutlich über der Löslichkeitsgrenze. Ebenso ist bisher wenig über die Einflüsse von physiologischen Medien auf die Porosität der Materialien bekannt, welche essentiell für die Nutzung als Freisetzungssystem ist. In der Literatur sind dazu entweder nur Werte für spezifische Oberflächen vor dem Degradationsversuch und an dessen Ende ermittelt worden oder der Degradationsversuch erfolgte ohne regelmäßiges Wechseln des Lösungsmittels, wodurch die Degradation durch die Löslichkeit limitiert ist.<sup>[48,55,56]</sup> Um diese Wissensdefizite zu minimieren, lag der Fokus der Stabilitätsuntersuchungen in dieser Arbeit auf der Untersuchung der Physisorptionseigenschaften im Verlauf der Freisetzung einer Modellsubstanz (hier: Methyleneblau), wobei bewusst eine Konzentration oberhalb der Löslichkeit von Silica gewählt wurde. Es konnte festgestellt werden, dass für NPSNPs ein drastischer Verlust von spezifischer Oberfläche und Porenvolumen innerhalb des ersten Tages einsetzte, welcher auf die Degradation zurückgeführt werden konnte. ICP-OES-Untersuchungen und TEM-Aufnahmen bestätigten die Auflösung und Restrukturierung des Silicas. Im Gegensatz dazu wurden für NPOSNPs über einen Zeitraum von 70 d kaum Veränderungen festgestellt. ICP-OES-Messungen der

Überstände bestätigten, dass kaum Material in Lösung ging; ebenso war in TEM-Aufnahmen kaum ein Unterschied nach verschiedenen Zeitabständen auszumachen. Dies hatte zur Folge, dass für dieses Material eine Korrelation zwischen der Freisetzung des Methylenblaus und dem Anstieg der BET-Oberfläche ausgemacht werden konnte. Als Ursache für die geringe Auflösung wurde die mangelnde Interaktion zwischen Wassermolekülen und den hydrophoben Brückeneinheiten der NPOSNPs vermutet. Aufgrund derer sind die Siloxangruppen im PMO-Netzwerk kaum zugänglich und können somit nicht hydrolysiert werden. Einen Spezialfall stellte wiederum das Kern-Schale-System dar. Dessen Eigenschaften im Verlauf der Freisetzung spiegelten sich, seinem Aufbau aus Silica und Organosilica entsprechend, in den erhaltenen Daten wider. Für die spezifische Oberfläche und das totale Porenvolumen war zunächst ein rascher Abfall zu verzeichnen, anschließend waren die erhaltenen Werte aber bis zum Ende des Experimentes konstant. Dies ließ unter Berücksichtigung der Beobachtungen für NPSNPs vermuten, dass sich der Silica-Kern mit der Zeit auflöst. Dies wiederum hätte eine Veränderung im Porensystem sowie eine signifikant höhere Menge an gelöstem Silicium in den Überständen im Vergleich zu NPOSNPs zur Folge gehabt. Eine Betrachtung der Physisorptionsisothermen zeigte eine Veränderung in der Form der Hysterese, was die Annahme eines sich auflösenden Silica-Kerns bestätigte. ICP-OES-Untersuchungen lieferten Werte zwischen denen der NPSNPs und jenen der NPOSNPs. Die Ermittlung der Siliciumkonzentration in den Überständen zeigte zudem, dass die Auflösung nur maximal bis zur Löslichkeit des Silicas erfolgte, was erklärt, warum unabhängig von der Beladungsdauer ähnliche Werte für die spezifische Oberfläche der untersuchten Nanopartikel erhalten worden sind.

Abschließend ist also festzuhalten, dass erfolgreich Biphenylen-PMO mit definierter, reproduzierbarer Form im Nanometermaßstab sowie ein neuartiges vollständig poröses und nanopartikuläres Kern-Schale-System hergestellt werden und für verschiedene Freisetzungsszenarien etabliert werden konnten. Des Weiteren konnten erstmals Komposite auf Basis von Silicon und Organosilica-Nanopartikeln vorgestellt werden, die in ihren mechanischen Eigenschaften über den gewählten Füllstoffgehalt der beabsichtigten Anwendung angepasst werden können. Die Stabilitätsuntersuchungen lieferten neue Erkenntnisse über den Zustand des Porensystems im Verlauf einer Freisetzung für verschiedene Wirkstoffträgersysteme und zeigten die Überlegenheit von Organosilica gegenüber Silica auf.

Der Zielsetzung entsprechend ist es in dieser Arbeit also gelungen, verschiedene Formen neuer potentieller Biomaterialien auf Basis von periodisch mesoporösem Organosilica herzustellen und im Hinblick auf eine biomedizinische Anwendung, die Eignung als Wirkstofffreisetzungssystem nachzuweisen sowie deren Stabilität in physiologischem Medium umfassend zu charakterisieren.

Aufbauend auf die hier vorgestellten Synthesen und Untersuchungen sollte eine weiterführende Charakterisierung der Biokompatibilität erfolgen. Dies gilt sowohl für die Nanopartikel als auch für die Komposite, wobei bei letzterem Untersuchungen von Extrakten zu empfehlen sind, um das Problem der schlechten Anhaftung von Zellen auf hydrophoben Oberflächen zu umgehen. Bei positivem Ausgang dieser Experimente wären ebenfalls Tierversuche zur Charakterisierung der *in vivo* Biokompatibilität denkbar. In Bezug auf die Materialentwicklung wäre ein Kern-Schale-System mit Organosilica-Kern und Silica-Schale interessant, um flexibler bezüglich der anwendbaren Wirkstoffe bzw. deren Freisetzungsdauer zu werden. Ebenfalls sollte in diesem Zusammenhang eine post-synthetische Modifikation erprobt werden, um den Kern oder die Schale oder beides mittels funktioneller Gruppen noch besser auf den jeweils genutzten Wirkstoff abzustimmen und darüber zusätzlich Einfluss auf die Freisetzungskinetik nehmen zu können. Bezüglich der Komposite wäre der nächste Schritt die Charakterisierung eines dualen Füllstoffsystems, welches eventuell einen synergistischen Effekt zeigt<sup>[187]</sup> oder in welchem einer der Füllstoffe (z.B. NPOSNP) das Einmischen eines weiteren (z.B. NPSNP) erleichtern könnte.<sup>[183]</sup> Dadurch wäre eine maximale Freisetzung aus NPSNP in Kombination mit nicht allzu verfestigten Kompositen unter Verwendung der weichmachenden NPOSNPs denkbar. Des Weiteren sollten Stabilitätsuntersuchungen in weiteren physiologischen Medien sowie bei anderen Zeitabständen erfolgen.

## 7 Quellen- und Literaturverzeichnis

- [1] S. Ramakrishna, M. Ramalingam, T. S. S. Kumar, W. O. Soboyejo, *Biomaterials: A Nano Approach*, CRC Print, **2010**.
- [2] A. Sharma, G. Sharma, in *AIP Conf. Proc.*, **2018**, p. 80041.
- [3] A. J. T. Teo, A. Mishra, I. Park, Y.-J. Kim, W.-T. Park, Y.-J. Yoon, *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2016**, 2, 454–472.
- [4] M. W. Tibbitt, C. B. Rodell, J. A. Burdick, K. S. Anseth, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2015**, 112, 14444–14451.
- [5] S. Ramakrishna, J. Mayer, E. Wintermantel, K. W. Leong, *Compos. Sci. Technol.* **2001**, 61, 1189–1224.
- [6] Q. Chen, G. A. Thouas, *Mater. Sci. Eng. R Rep.* **2015**, 87, 1–57.
- [7] J. B. Park, R. S. Lakes, *Biomaterials An Introduction*, Springer Science+Business Media, New York, **1992**.
- [8] T. Lüßenhop, Beiträge zur Optimierung von Mittelohrprothesen: Strategien zur antibakteriellen Modifizierung und zur Entwicklung eines Trommelfellpolsters, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2013**.
- [9] A. Rahimi, A. Mashak, *Iran. Polym. J.* **2009**, 18, 279–295.
- [10] Z.-A. Qiao, L. Zhang, M. Guo, Y. Liu, Q. Huo, *Chem. Mater.* **2009**, 21, 3823–3829.
- [11] T. Heemeier, Biomaterialien für Implantate im Ohrbereich, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2016**.
- [12] J. G. Croissant, Y. Fatieiev, A. Almalik, N. M. Khashab, *Adv. Healthc. Mater.* **2018**, 7, 1700831.
- [13] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3290–3328.
- [14] F. Tang, L. Li, D. Chen, *Adv. Mater.* **2012**, 24, 1504–1534.
- [15] P. Van Der Voort, D. Esquivel, E. De Canck, F. Goethals, I. Van Driessche, F. J. Romero-Salguero, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3913–3955.
- [16] J. G. Croissant, Y. Fatieiev, N. M. Khashab, *Adv. Mater.* **2017**, 29, 1604634.
- [17] N. Wendt, Bioactive Silica and Titania Coatings on Implant Materials, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2018**.
- [18] Y. Fatieiev, J. G. Croissant, K. Alamoudi, N. M. Khashab, *ChemPlusChem*

- 2017**, 82, 631–637.
- [19] Y. Zhou, G. Quan, Q. Wu, X. Zhang, B. Niu, B. Wu, Y. Huang, X. Pan, C. Wu, *APSB* **2018**, 8, 165–177.
- [20] J. W. Swanson, J. E. Lebeau, *J. Biomed. Mater. Res.* **1974**, 8, 357–367.
- [21] A. Colas, J. Curtis, in *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine* (Eds.: B.D. Ratner, A.S. Hoffman, J. Schoen, Frederick, J.E. Lemons), Elsevier Academic Press, **2004**.
- [22] C. Hassler, T. Boretius, T. Stieglitz, *J. Polym. Sci. B* **2011**, 49, 18–33.
- [23] A. M. Stricher, R. G. Rinaldi, C. Barrès, F. Ganachaud, L. Chazeau, *RSC Adv.* **2015**, 5, 53713–53725.
- [24] J. Ackermann, V. Damrath, *ChiuZ* **1989**, 23, 86–99.
- [25] B. B. Boonstra, H. Cochrane, E. M. Dannenberg, *Rubber Chem. Technol.* **1975**, 48, 558–576.
- [26] Y. S. Lim, S.-I. Park, Y. H. Kim, S. H. Oh, S. J. Kim, *Med. Eng. Phys.* **2005**, 27, 695–703.
- [27] C.-F. Lee, L.-P. Hsu, P.-R. Chen, Y.-F. Chou, J.-H. Chen, T.-C. Liu, *Audiol. Neurotol.* **2006**, 11, 380–388.
- [28] R. Ghosh Chaudhuri, S. Paria, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2373–2433.
- [29] T. Zhao, N.-T. Nguyen, Y. Xie, X. Sun, Q. Li, X. Li, *Front. Chem.* **2017**, 5, 1–8.
- [30] H. C. Janßen, D. P. Warwas, D. Dahlhaus, J. Meißner, P. Taptimthong, M. Kietzmann, P. Behrens, J. Reifenrath, N. Angrisani, *J. Nanobiotechnology* **2018**, 16, 96.
- [31] S. Haffer, M. Tiemann, M. Fröba, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10447–10452.
- [32] W. Zhao, J. Gu, L. Zhang, H. Chen, J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8916–8917.
- [33] Z. Teng, X. Su, Y. Zheng, J. Zhang, Y. Liu, S. Wang, J. Wu, G. Chen, J. Wang, D. Zhao, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7935–7944.
- [34] T. Zhao, X. Zhu, C.-T. Hung, P. Wang, A. Elzatahry, A. A. Al-Khalaf, W. N. Hozzein, F. Zhang, X. Li, D. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10009–10015.
- [35] X. Li, L. Zhou, Y. Wei, A. M. El-Toni, F. Zhang, D. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15086–15092.
- [36] Y. Yang, W. Zhang, Y. Zhang, A. Zheng, H. Sun, X. Li, S. Liu, P. Zhang, X.

- Zhang, *Nano Res.* **2015**, *8*, 3404–3411.
- [37] D. Gontero, A. V. Veglia, A. G. Bracamonte, D. Boudreau, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 10252–10258.
- [38] P. D. Nallathamby, J. Hopf, L. E. Irimata, T. L. McGinnity, R. K. Roeder, *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 5418–5428.
- [39] B. Chang, J. Guo, C. Liu, J. Qian, W. Yang, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9941–9947.
- [40] D. Kwon, B. G. Cha, Y. Cho, J. Min, E.-B. Park, S.-J. Kang, J. Kim, *Nano Lett.* **2017**, *17*, 2747–2756.
- [41] A. Figuerola, R. Di Corato, L. Manna, T. Pellegrino, *Pharm. Res.* **2010**, *62*, 126–143.
- [42] L. Yang, H. Guo, L. Wang, J. Zhang, *Microporous Mesoporous Mat.* **2017**, *239*, 173–179.
- [43] W. Liu, N. Ma, S. Li, X. Zhang, W. Huo, J. Xu, X. Meng, J. Yang, *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 2868–2878.
- [44] K. Zhang, H. Chen, X. Chen, Z. Chen, Z. Cui, B. Yang, *Macromol. Mater. Eng.* **2003**, *288*, 380–385.
- [45] K. Zhang, L. Zheng, X. Zhang, X. Chen, B. Yang, *Colloids Surf. A* **2006**, *277*, 145–150.
- [46] M. J. Reber, D. Brühwiler, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 17960–17967.
- [47] D. Song, Y. Sun, Q. Zhang, P. Zhang, Y. Guo, J. Leng, *Appl. Catal. A* **2017**, *546*, 36–46.
- [48] J. L. Paris, M. Colilla, I. Izquierdo-Barba, M. Manzano, M. Vallet-Regí, *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 8761–8771.
- [49] S. Zhao, S. Zhang, J. Ma, L. Fan, C. Yin, G. Lin, Q. Li, *Nanoscale* **2015**, *7*, 16389–16398.
- [50] S. Zhang, Z. Chu, C. Yin, C. Zhang, G. Lin, Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5709–5716.
- [51] E. Choi, S. Kim, *Langmuir* **2017**, *33*, 4974–4980.
- [52] E. Choi, S. Kim, *J. Colloid Interface Sci.* **2019**, *533*, 463–470.
- [53] K. S. Finnie, D. J. Waller, F. L. Perret, A. M. Krause-Heuer, H. Q. Lin, J. V. Hanna, C. J. Barbé, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2009**, *49*, 12–18.
- [54] K. Braun, A. Pochert, M. Beck, R. Fiedler, J. Gruber, M. Lindén, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2016**, *79*, 319–327.

- [55] Y. Choi, J. E. Lee, J. H. Lee, J. H. Jeong, J. Kim, *Langmuir* **2015**, *31*, 6457–6462.
- [56] V. Cauda, A. Schlossbauer, T. Bein, *Microporous Mesoporous Mat.* **2010**, *132*, 60–71.
- [57] M. Saini, Y. Singh, P. Arora, V. Arora, K. Jain, *World J. Clin. Cases* **2015**, *3*, 52–57.
- [58] H. Tian, Z. Tang, X. Zhuang, X. Chen, X. Jing, *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 237–280.
- [59] H. Patel, M. Bonde, G. Srinivasan, *Trends Biomater. Artif. Organs* **2011**, *25*, 20–29.
- [60] S. Balasubramanian, B. Gurumurthy, A. Balasubramanian, *IJPSR* **2017**, *8*, 4950–4959.
- [61] J. T. Roland, *Laryngoscope* **2005**, *115*, 1325–1339.
- [62] B. Hering, Herstellung von biokompatiblen organisch-anorganischen Kompositmaterialien mit definierten Nanostrukturen, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2010**.
- [63] S. S. Park, M. Santha Moorthy, C.-S. Ha, *NPG Asia Mater.* **2014**, *6*, e96–e96.
- [64] J. Nawrocki, *J. Chromatogr. A* **1997**, *779*, 29–71.
- [65] O. W. Flörke, H. A. Graetsch, F. Brunk, L. Benda, S. Paschen, H. E. Bergna, W. O. Roberts, W. A. Welsh, C. Libanati, M. Ettliger, et al., in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2012**, pp. 421–507.
- [66] H. Cochrane, C. S. Lin, *Rubber Chem. Technol.* **1993**, *66*, 48–60.
- [67] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62–69.
- [68] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. j. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710–712.
- [69] M. A. Wahab, J. N. Beltramini, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 79129–79151.
- [70] X. Huang, L. Li, T. Liu, N. Hao, H. Liu, D. Chen, F. Tang, *ACS Nano* **2011**, *5*, 5390–5399.
- [71] A. B. D. Nandiyanto, S.-G. Kim, F. Iskandar, K. Okuyama, *Microporous Mesoporous Mat.* **2009**, *120*, 447–453.
- [72] N. Hao, L. Li, F. Tang, *Int. Mater. Rev.* **2017**, *62*, 57–77.
- [73] K. Ikari, K. Suzuki, H. Imai, *Langmuir* **2006**, *22*, 802–806.
- [74] K. Suzuki, K. Ikari, H. Imai, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 462–463.

- [75] W. He, Y. Yang, J. Li, L. Long, K. Zhang, Y. Xiang, S. Qin, J. Yu, *Colloids Surf. A* **2016**, *509*, 583–590.
- [76] S. L. Warring, D. A. Beattie, A. J. McQuillan, *Langmuir* **2016**, *32*, 1568–1576.
- [77] F. Heinroth, R. Münnekhoff, C. Panz, R. Schmoll, J. Behnisch, P. Behrens, *Microporous Mesoporous Mat.* **2008**, *116*, 95–100.
- [78] G. W. Sears, *Anal. Chem.* **1956**, *28*, 1981–1983.
- [79] L. Peng, W. Qisui, L. Xi, Z. Chaocan, *Colloids Surf. A* **2009**, *334*, 112–115.
- [80] K. C. Vrancken, L. De Coster, P. Van Der Voort, P. J. Grobet, E. F. Vansant, *J. Colloid Interface Sci.* **1995**, *170*, 71–77.
- [81] B. Hatton, K. Landskron, W. Whitnall, D. Perovic, G. A. Ozin, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 305–312.
- [82] G. B. Alexander, W. M. Heston, R. K. Iler, *J. Phys. Chem.* **1954**, *58*, 453–455.
- [83] M. R. C. Marques, R. Loebenberg, M. Almukainzi, *Dissolut. Technol.* **2011**, *18*, 15–28.
- [84] FDA (01.04.2018), “food additives permitted for direct addition to food for human consumption - Silicon dioxide,” can be found under <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=172.480>, **2018**.
- [85] A. Neumann, A. Christel, C. Kasper, P. Behrens, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24222–24230.
- [86] N. Ehlert, T. Lüßenhop, I. Krueger, A. Feldhoff, M. Badar, P. P. Mueller, M. Stieve, T. Lenarz, P. Behrens, *BioNanoMaterials* **2013**, *14*, 89–100.
- [87] T. Asefa, Z. Tao, *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 2265–2284.
- [88] D. Bobo, K. J. Robinson, J. Islam, K. J. Thurecht, S. R. Corrie, *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 2373–2387.
- [89] T. Yu, D. Hubbard, A. Ray, H. Ghandehari, *J. Control. Release* **2012**, *163*, 46–54.
- [90] S. Inagaki, S. Guan, Y. Fukushima, T. Ohsuna, O. Terasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9611–9614.
- [91] T. Asefa, M. J. MacLachlan, N. Coombs, G. A. Ozin, *Nature* **1999**, *402*, 867–871.
- [92] B. J. Melde, B. T. Holland, C. F. Blanford, A. Stein, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3302–3308.

- [93] J. B. Mietner, F. J. Brieler, Y. J. Lee, M. Fröba, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12519–12523.
- [94] W. J. Hunks, G. A. Ozin, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 3716–3724.
- [95] B. Guan, Y. Cui, Z. Ren, Z. Qiao, L. Wang, Y. Liu, Q. Huo, *Nanoscale* **2012**, *4*, 6588.
- [96] N. Mizoshita, Y. Goto, Y. Maegawa, T. Tani, S. Inagaki, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 2548–2554.
- [97] H. Takeda, Y. Goto, Y. Maegawa, T. Ohsuna, T. Tani, K. Matsumoto, T. Shimada, S. Inagaki, *Chem. Commun.* **2009**, 6032–6034.
- [98] E.-Y. Jeong, A. Burri, S.-Y. Lee, S.-E. Park, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 10869–10875.
- [99] L. Zhu, X. Liu, T. Chen, Z. Xu, W. Yan, H. Zhang, *Appl. Surf. Sci.* **2012**, *258*, 7126–7134.
- [100] M. Ohashi, M. P. Kapoor, S. Inagaki, *Chem. Commun.* **2008**, 841–843.
- [101] M. A. O. Lourenço, A. Mayoral, I. Díaz, A. R. Silva, P. Ferreira, *Microporous Mesoporous Mat.* **2015**, *217*, 167–172.
- [102] V. Rebbin, R. Schmidt, M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5210–5214.
- [103] X. Ma, J. Zhang, M. Dang, J. Wang, Z. Tu, L. Yuwen, G. Chen, X. Su, Z. Teng, *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *475*, 66–71.
- [104] J. G. Croissant, Y. Fatieiev, K. Julfakyan, J. Lu, A.-H. Emwas, D. H. Anjum, H. Omar, F. Tamanoi, J. I. Zink, N. M. Khashab, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14806–14811.
- [105] L. N. Lewis, J. Stein, Y. Gao, R. E. Colborn, G. Hutchins, *Platin. Met. Rev.* **1997**, *41*, 66–75.
- [106] N. Suzuki, S. Kiba, Y. Kamachi, N. Miyamoto, Y. Yamauchi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 3400–3407.
- [107] F. Dencker, L. Dreyer, D. Müller, H. Zernetsch, G. Paasche, R. Sindelar, B. Glasmacher, *J. Biomed. Mater. Res. B* **2017**, *105*, 2574–2580.
- [108] K. Khanafer, A. Duprey, M. Schlicht, R. Berguer, *Biomed. Microdevices* **2009**, *11*, 503–508.
- [109] K. J. Quinn, J. M. Courtney, *Br. Polym. J.* **1988**, *20*, 25–32.
- [110] F. Abbasi, H. Mirzadeh, A. Katbab, *Polym. Int.* **2001**, *50*, 1279–1287.
- [111] E. Delebecq, N. Hermeline, A. Flers, F. Ganachaud, *ACS Appl. Mater.*

- Interfaces* **2012**, *4*, 3353–3363.
- [112] J. E. Lofgreen, G. A. Ozin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 911–933.
- [113] F. Farrer, *S. Afr. Pharm. J.* **2009**, *76*, 22–26.
- [114] X. Xu, G. R. Shan, P. Pan, *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, *133*, 1–10.
- [115] J. Mulzer, *J. prakt. Chem.* **1994**, *336*, 287–291.
- [116] J. Zhu, E. Mix, B. Winblad, *CNS Drug Rev.* **2006**, *7*, 387–398.
- [117] H. Meyer, T. Stöver, F. Fouchet, G. Bastiat, P. Saulnier, W. Bäumer, T. Lenarz, V. Scheper, *Int. J. Nanomed.* **2012**, *7*, 2449–2464.
- [118] K. Kranz, A. Warnecke, T. Lenarz, M. Durisin, V. Scheper, *PLoS ONE* **2014**, *9*, e92157.
- [119] Y. Zhong, Y. Zhu, T. He, W. Li, H. Yan, Y. Miao, *Neurosci. Lett.* **2016**, *610*, 171–176.
- [120] J. N. Francischi, C. M. Yokoro, S. Poole, W. L. Tafuri, F. Q. Cunha, M. M. Teixeira, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *399*, 243–249.
- [121] F. Block, W. Schmidt, M. Nolden-Koch, M. Schwarz, *NeuroReport* **2001**, *12*, 1507–1511.
- [122] R. Glueckert, C. O. Pritz, S. Roy, J. Dudas, A. Schrott-Fischer, *Front. Aging Neurosci.* **2015**, *7*, 1–18.
- [123] P. C. Sharma, A. Jain, S. Jain, R. Pahwa, M. S. Yar, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*, 577–589.
- [124] M. A. Kohanski, D. J. Dwyer, J. J. Collins, *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, *8*, 423–435.
- [125] E. Haron, K. V. I. Rolston, C. Cunningham, F. Holmes, T. Umsawasdi, G. P. Bodey, *J. Antimicrob. Chemother.* **1989**, *24*, 955–962.
- [126] O. Aranha, D. P. Wood, F. H. Sarkar, in *Clin. Cancer Res.*, IEEE, **2000**, pp. 891–900.
- [127] C. Herold, M. Ocker, M. Ganslmayer, H. Gerauer, E. G. Hahn, D. Schuppan, *Br. J. Canc.* **2002**, *86*, 443–448.
- [128] Q. Wang, X. Liu, M. Su, Z. Shi, H. Sun, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 4092–4098.
- [129] H. Hao, J. Wang, Y. Wang, *J. Chem. Eng. Data* **2004**, *49*, 1697–1698.
- [130] S. Jaraswekin, S. Prakongpan, R. Bodmeier, *J. Microencapsul.* **2007**, *24*, 117–128.
- [131] N. Heise, Role of Ion Channels and Exchangers in the Regulation of Dendritic Cells, Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2010**.

- [132] N. M. Vacanti, H. Cheng, P. S. Hill, J. D. T. Guerreiro, T. T. Dang, M. Ma, S. Watson, N. S. Hwang, R. Langer, D. G. Anderson, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3031–3038.
- [133] C. Riccardi, S. Bruscoli, G. Migliorati, *Pharm. Res.* **2002**, *45*, 361–368.
- [134] P. Rohdewald, H. Möllmann, J. Barth, J. Rehder, H. Derendorf, *Biopharm. Drug Dispos.* **1987**, *8*, 205–212.
- [135] S. Miyabo, T. Nakamura, S. Kuwazima, S. Kishida, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1981**, *20*, 277–282.
- [136] Y. Chen, S. Song, Z. Yan, H. Fenniri, T. J. Webster, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 1035–1044.
- [137] T. Schröder, Wirkvorteil von Dexamethason in der topischen Kombinationstherapie der akuten, bakteriellen Otitis Externa, Dissertation, Universität zu Köln, **2010**.
- [138] K. Niedermeier, Etablierung eines Meningitis-Modells für das Meerschweinchen und Untersuchung Dexamethason-freisetzender Cochlea-Implantate, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2011**.
- [139] D. Franchimont, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2004**, *1024*, 124–137.
- [140] A. Christel, Functionalization of Nanoporous Silica Nanoparticles for Variable Applications in Nanomedicine, **2013**.
- [141] K. D. Rainsford, *Inflammopharmacology* **2009**, *17*, 275–342.
- [142] N. M. Davies, *Clin. Pharmacokinet.* **1998**, *34*, 101–154.
- [143] S. O. Eraga, M. I. Arhewoh, R. N. Chibuogwu, M. A. Iwuagwu, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2015**, *5*, 880–884.
- [144] S. Sun, A. M. Sendeki, S. Pullanchery, D. Huang, T. Yang, P. S. Cremer, *Langmuir* **2018**, *34*, 10782–10792.
- [145] H. Braun, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **1905**, *31*, 1667–1671.
- [146] N. Weizenmann, D. Huster, H. A. Scheidt, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2012**, *1818*, 3010–3018.
- [147] S. Soni, A. Pal, *J. Solution Chem.* **2016**, *45*, 665–674.
- [148] U. R. M. Reuter, R. Oettmeier, H. Nazlikul, *CLROA* **2017**, *4*, 1–7.
- [149] R. Sîrbu, E. Cadar, C. L. Tomescu, C.-L. Erimia, S. Paris, A. Tomescu, *EJIS* **2016**, *2*, 17–26.
- [150] D. R. Delgado, E. F. Vargas, F. Martínez, *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 2900–2904.

- [151] A. Song, J. Zhang, M. Zhang, T. Shen, J. Tang, *Colloids Surf. A* **2000**, *167*, 253–262.
- [152] R. Markuszewski, H. Diehl, *Talanta* **1980**, *27*, 937–946.
- [153] N. Klonis, A. H. A. Clayton, E. W. Voss, W. H. Sawyer, *Photochem. Photobiol.* **1998**, *67*, 500–510.
- [154] M. M. Martin, L. Lindqvist, *J. Lumin.* **1975**, *10*, 381–390.
- [155] R. Sjöback, J. Nygren, M. Kubista, *Spectrochim. Acta A* **1995**, *51*, 7–21.
- [156] H. Kojima, K. Sakurai, K. Kikuchi, S. Kawahara, Y. Kirino, H. Nagoshi, Y. Hirata, T. Nagano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 373–375.
- [157] N. Klonis, W. H. Sawyer, *J. Fluoresc.* **1996**, *6*, 147–157.
- [158] L. Wang, A. Roitberg, C. Meuse, A. K. Gaigalas, *Spectrochim. Acta A* **2001**, *57*, 1781–1791.
- [159] H. Diehl, R. Markuszewski, *Talanta* **1989**, *36*, 416–418.
- [160] O. Yazdani, M. Irandoust, J. B. Ghasemi, S. Hooshmand, *Dyes Pigment* **2012**, *92*, 1031–1041.
- [161] H. C. Junqueira, D. Severino, L. G. Dias, M. S. Gugliotti, M. S. Baptista, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 2320–2328.
- [162] G. A. da Collina, F. Freire, T. P. da C. Santos, N. G. Sobrinho, S. Aquino, R. A. Prates, D. de F. T. da Silva, A. C. R. Tempestini Horliana, C. Pavani, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17*, 1355–1364.
- [163] D. Severino, H. C. Junqueira, M. Gugliotti, D. S. Gabrielli, M. S. Baptista, *Photochem. Photobiol.* **2007**, *77*, 459–468.
- [164] A. Ghanadzadeh Gilani, T. Ghorbanpour, M. Salmanpour, *J. Mol. Liq.* **2013**, *177*, 273–282.
- [165] M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548–7558.
- [166] H. Fullriede, P. Abendroth, N. Ehlert, K. Doll, J. Schäske, A. Winkel, S. N. Stumpp, M. Stiesch, P. Behrens, *BioNanoMaterials* **2016**, *17*, 59–72.
- [167] N. Ehlert, P. P. Mueller, M. Stieve, T. Lenarz, P. Behrens, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3847–3861.
- [168] K. A. Cychosz, R. Guillet-Nicolas, J. García-Martínez, M. Thommes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 389–414.
- [169] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K. S. W. Sing, *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 1051–1069.

- [170] D. Klank, Quantachrome GmbH, *Partikelwelt No.2* **2003**.
- [171] P. T. M. Nguyen, C. Fan, D. D. Do, D. Nicholson, *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 5475–5484.
- [172] F. Brieler, Nanostructured Diluted Magnetic Semiconductors within Mesoporous Silica, Justus-Liebig-Universität Gießen, **2005**.
- [173] A. Grosman, C. Ortega, *Langmuir* **2008**, *24*, 3977–3986.
- [174] M. Thommes, K. A. Cychosz, *Adsorption* **2014**, *20*, 233–250.
- [175] P. I. Ravikovitch, A. V. Neimark, *Langmuir* **2002**, *18*, 9830–9837.
- [176] Y. Zeng, S. J. Tan, D. D. Do, D. Nicholson, *Colloids Surf. A* **2016**, *496*, 52–62.
- [177] S. Saliba, P. Ruch, W. Volksen, T. P. Magbitang, G. Dubois, B. Michel, *Microporous Mesoporous Mat.* **2016**, *226*, 221–228.
- [178] Y. Wan, D. Zhang, Y. Zhai, C. Feng, J. Chen, H. Li, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 875–881.
- [179] P. Cassagnau, *Polymer* **2008**, *49*, 2183–2196.
- [180] T. G. Mezger, *Angewandte Rheologie- Mit Joe Flow Auf Der Rheologie-Straße*, Anton Paar GmbH, **2014**.
- [181] T. G. Mezger, *Das Rheologie Handbuch*, Vincentz Network GmbH & Co. KG, **2012**.
- [182] J. Rösler, H. Harders, M. Bäker, *Mechanisches Verhalten Der Werkstoffe*, Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, **2012**.
- [183] D. R. Paul, J. E. Mark, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 893–901.
- [184] G. Machado, G. Chagnon, D. Favier, *Mech. Mater.* **2010**, *42*, 841–851.
- [185] A. Maiti, W. Small, R. H. Gee, T. H. Weisgraber, S. C. Chinn, T. S. Wilson, R. S. Maxwell, *Phys. Rev. E* **2014**, *89*, 12602.
- [186] D. E. Hanson, M. Hawley, R. Houlton, K. Chitanvis, P. Rae, E. B. Orler, D. A. Wroblewski, *Polymer* **2005**, *46*, 10989–10995.
- [187] H. Li, L. Yang, G. Weng, W. Xing, J. Wu, G. Huang, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 22385–22392.
- [188] G. Machado, G. Chagnon, D. Favier, *Mech. Mater.* **2012**, *50*, 70–80.
- [189] H. T. Banks, *Nonlinear Analysis* **2008**, *69*, 807–815.
- [190] Promega Corporation (06.12.2018), “CellTiter-Blue ® Cell Viability Assay,” can be found under <https://www.promega.de/-/media/files/resources/protocols/technical-bulletins/101/celltiter-blue-cell->

- viability-assay-protocol.pdf?la=de-de, **n.d.**
- [191] L. Grösch, Periodisch mesoporöse Organosilicas mit Förster-Resonanzenergietransfer-Eigenschaften, Dissertation, Universität Hamburg, **2013**.
- [192] N. Schmidt, Entwicklung von Drug Delivery-Systemen für die Freisetzung neuroprotektiver Faktoren, Masterarbeit, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2014**.
- [193] D. M. Knotter, S. de Gendt, P. W. Mertens, M. M. Heyns, *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 736–740.
- [194] Wacker Chemie AG, *Technisches Datenblatt Silpuran® 2430 A/B*, **2014**.
- [195] N. Ehlert, M. Badar, A. Christel, S. J. Lohmeier, T. Luessenhop, M. Stieve, T. Lenarz, P. P. Mueller, P. Behrens, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 752–760.
- [196] M. Kanoatov, S. N. Krylov, *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 7421–7428.
- [197] H. Günzler, H.-U. Gremlich, *IR-Spektroskopie*, Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**.
- [198] F. Hoffmann, M. Güngerich, P. J. Klar, M. Fröba, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 5648–5660.
- [199] N. Hao, Y. Yang, H. Wang, P. A. Webley, D. Zhao, *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *346*, 429–435.
- [200] H. Fullriede, Silica-Nanopartikel mit speziellen Eigenschaften für die Herstellung dentaler Kompositmaterialien, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2015**.
- [201] M. Havrdova, K. Hola, J. Skopalik, K. Tomankova, M. Petr, K. Cepe, K. Polakova, J. Tucek, A. B. Bourlinos, R. Zboril, *Carbon* **2016**, *99*, 238–248.
- [202] V. S. Periasamy, J. Athinarayanan, M. A. Alfawaz, A. A. Alshatwi, *Chemosphere* **2016**, *144*, 275–284.
- [203] M. Thommes, J. Morell, K. A. Cychosz, M. Fröba, *Langmuir* **2013**, *29*, 14893–14902.
- [204] N. Suzuki, S. Kiba, Y. Kamachi, N. Miyamoto, Y. Yamauchi, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 5338.
- [205] M. Rahman, C. S. Brazel, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1223–1248.
- [206] M. G. A. Vieira, M. A. da Silva, L. O. dos Santos, M. M. Beppu, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 254–263.
- [207] M. H. Abd-El Salam, S. El-Gamal, M. Mohsen, D. M. Abd El-Maqsoud,

- CJPS* **2014**, *32*, 558–567.
- [208] J. A. C. Harwood, L. Mullins, A. R. Payne, *J. Appl. Polym. Sci.* **1965**, *9*, 3011–3021.
- [209] S. Rabinowitz, P. Beardmore, *J. Mater. Sci.* **1974**, *9*, 81–99.
- [210] M. Duderstaedt, Neue Strategien für die Kraftfeld-Modellierung von Hybridmaterialien und Nanokompositen für den Zahnersatz, Dissertation, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, **2018**.
- [211] E. L. Warrick, P. C. Lauterbur, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1955**, *47*, 486–491.
- [212] S. E. Shim, A. I. Isayev, *Rheol. Acta* **2004**, *43*, 127–136.
- [213] L. Bacáková, E. Filová, F. Rypáček, V. Švorčík, V. Starý, *Physiol. Res.* **2004**, *53*, S35–S45.
- [214] F. Cozzi, R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 157–162.
- [215] I. Gunnarsson, S. Arnórsson, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2000**, *64*, 2295–2307.
- [216] M. Thommes, *Chem. Ing. Tech.* **2010**, *82*, 1059–1073.
- [217] K. Morishige, M. Tateishi, F. Hirose, K. Aramaki, *Langmuir* **2006**, *22*, 9220–9224.

## A1 Anhang

### A1.1 Chemikalienverzeichnis

Tab. 19: Verwendete Chemikalien mit Bezugsquelle und Reinheit.

Chemikalie	Reinheit	CAS-Nr.	Bezugsquelle
1,3-Di- <i>n</i> -octyltetramethyldisilazan	97 %	18642-94-9	abcr
1,4-Bis(triethoxysilyl)benzol	96 %	2615-18-1	Sigma Aldrich
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	99 %	6674-22-2	Sigma Aldrich
2-Propanol	100 %	67-63-0	VWR Chemicals
4,4'-Bis(triethoxysilyl)-1,1'-biphenyl	95 %	123640-93-7	Sigma Aldrich
4-Methoxyphenyltrimethoxysilan	93 %	35692-27-4	abcr
Aceton	99.8 %	67-64-1	Sigma Aldrich
Ammoniumhydroxid (25 %)	–	1336-21-6	Honeywell
Cetyltrimethylammoniumbromid	96 %	57-09-0	Sigma Aldrich
Chloroform	99.9 %	67-66-3	Carl Roth GmbH
Ciprofloxacin	98 %	85721-33-1	Sigma Aldrich
Dexamethason-21-phosphat	98 %	2392-39-4	Sigma Aldrich
Dichlordimethylsilan	99.5 %	75-78-5	Sigma Aldrich
Diethanolamin	99.5 %	111-42-2	Sigma Aldrich
Ethanol	absolute	64-17-5	Merck KGaA
Ethylacetat	99.8 %	141-78-6	Sigma Aldrich
Fluorescein	Reag. Ph. Eur	2321-07-5	Sigma Aldrich
Heptan	99 %	142-82-5	Sigma Aldrich
Hexan	97 %	110-54-3	Sigma Aldrich
Ibuprofen	98 %	15687-27-1	Sigma Aldrich
Kaliumbromid	99 %	7758-02-3	Sigma Aldrich
Metformin	97 %	1115-70-4	Sigma Aldrich
Methylenblau Hydrat	97 %	122465-43-9	Sigma Aldrich
Natriumhydroxid	98 %	1310-73-2	Sigma Aldrich
Octadecyltrimethylammoniumchlorid	97 %	112-03-8	abcr
PBS	–	–	Sigma Aldrich
Pluronic <sup>®</sup> F-127	–	9003-11-6	Sigma Aldrich
Pluronic <sup>®</sup> P-123	–	9003-11-6	Sigma Aldrich

<b>Chemikalie</b>	<b>Reinheit</b>	<b>CAS-Nr.</b>	<b>Bezugsquelle</b>
Procainhydrochlorid	97 %	51-05-8	Sigma Aldrich
Rolipram	99 %	61413-54-5	Tocris
Salzsäure	2 M	7647-01-0	Sigma Aldrich
Schwefelsäure	95-97 %	7664-93-9	Sigma Aldrich
Silpuran® 2430	–	–	Wacker Chemie AG
Tetraethylorthosilikat	99 %	78-10-4	Sigma Aldrich
Toluol	99.5 %	108-88-3	Carl Roth GmbH
Wasserstoffperoxid (30 %)	–	7722-84-1	Sigma Aldrich

## **A1.2 Zusätzliche Informationen zu den Wirk- und Farbstoffen**

Bei allen Wirk- und Farbstofflösungen empfiehlt sich eine Lagerung unter Lichtausschluss, um Einflüsse durch Licht, wie z.B. eine beim CFX mögliche Photodegradation zu vermeiden. Zudem sollten Kalibrationslösungen mit PBS als Lösungsmittel frühzeitig und stark verdünnt vorbereitet werden, da viele der verwendeten Substanzen schwer wasserlöslich sind. Je nach Temperaturstabilität der verwendeten Moleküle kann ein Lösen bei erhöhten Temperaturen sowie eine Behandlung im Ultraschallbad von Vorteil sein. Als Orientierung sind die in dieser Arbeit verwendeten Konzentrationen für Beladungs- und Kalibrationslösungen in Tab. 20 aufgeführt, es handelt sich dabei jedoch nicht um die maximal löslichen Mengen.

Des Weiteren sollte beachtet werden, dass für die Beladung mit zwei Wirk- bzw. Farbstoffen in die CSNP eine gleichzeitige Beladung erfolgen sollte. Eine aufeinanderfolgende zweistufige Beladung sowie eine Beladung des Kerns vor dem Schalenwachstum sind nicht zu empfehlen, da sowohl bei der zweiten Beladung als auch bei der auf die CSNP-Synthese folgenden Extraktion bereits zuvor eingelagerte Substanzen wieder herausgespült werden. Dies hat zur Folge, dass ein Lösungsmittel gefunden werden muss, in welchem die Nanopartikel stabil sind und in welchem beide Substanzen hinreichend löslich sind. Dies war vor allem für die Kombination von CFX und DEX problematisch, da CFX zwar in protonierter Form in saurem Medium gut löslich ist, dann jedoch positiv geladen ist und zusammen mit dem negativ geladenen DEX ausfällt. Wird auf das angesäuerte Medium verzichtet, ist CFX nur schwer löslich. Getestet wurde dies für die Lösungsmittel Wasser, EtOH,

Dimethylsulfoxid, Chloroform, 2-PrOH, Acetonitril, Tetrahydrofuran und Diethylether, in welchen CFX jedoch auch nur schwer löslich war.

Tab. 20: Konzentrationen der Beladungs- und Kalibrationslösungen für die verwendeten Wirk- und Farbstoffe in dieser Arbeit.

Substanz	Lösungsmittel	Konzentration	Verdünnung für Absorbanz < 1
Rolipram	Wasser	1 mM	2:3
Methylenblau	Wasser	25 mM	1:1400
Methylenblau	EtOH	25 mM	s.o.
Fluorescein	EtOH	20 mM	3:20
Ciprofloxacin	Wasser, pH 4	60 mM	1:2048
Ciprofloxacin	Wasser:EtOH=1:1 (pH 2)	1 mg · mL <sup>-1</sup>	1:102
DEX	Wasser	60 mM	1:166
DEX	Wasser:EtOH=1:1(pH 2)	1 mg · mL <sup>-1</sup>	1:25
Ibuprofen	Wasser:EtOH=1:1	10 mM	1:144
Procainhydrochlorid	Wasser:EtOH=1:1	10 mM	1:150
Rolipram	PBS	0.03 mg · mL <sup>-1</sup>	–
Methylenblau	PBS	0.01 mg · mL <sup>-1</sup>	–
Fluorescein	PBS	0.02 mg · mL <sup>-1</sup>	1:1
Ciprofloxacin	PBS	0.56 mg · mL <sup>-1</sup>	1:6
DEX	PBS	1.00 mg · mL <sup>-1</sup>	1:25
Ibuprofen	PBS	0.016 mg · mL <sup>-1</sup>	1:4
Procainhydrochlorid	PBS	0.065 mg · mL <sup>-1</sup>	1:2

Ebenfalls beachtet werden sollte, dass sich das Absorptionsmaximum von Methylenblau in den Überstandslösungen der CSNP mit zunehmender Zeit zu kleineren Wellenlängen verschoben hat,<sup>[160,163,164]</sup> daher sollten immer Spektren gemessen werden, um jeweils das Absorptionsmaximum bestimmen zu können.

Ein weiteres Problem, dass sich während dieser Arbeit ergab, war die Überlappung von Absorptionsbanden. Dies war der Fall für die Wirkstoffkombination CFX & DEX, für IBU & PRO sowie für Rolipram und die organischen Einheiten des PMOs (siehe Abb. 119). Aufgrund der Absorption durch das Organosilica selbst wurden daher auch für die Blindproben Extinktionen erhalten, welche deutlich höher waren als die des Lösungsmittelblindwertes, was entsprechend in der Auswertung berücksichtigt werden muss. In diesen Fällen empfiehlt sich die Vermessung der

Überstände mittels HPLC, um die Substanzen aufzutrennen, bevor sie vermessen werden.

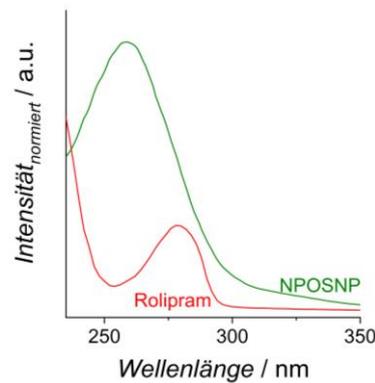


Abb. 119: Exemplarisch für das Problem von sich überlappenden Absorptionsbanden gezeigt sind die normierten Absorptionsspektren für Rolipram (rot) und NPOSNPs (grün) in PBS.

Im Fall des Roliprams wurde getestet, ob dieses die Lagerung bei 37 °C während der Freisetzungsversuche unbeschadet übersteht oder ob temperaturbedingte Zersetzungen oder Ähnliches auftreten. Aus diesem Grund wurden Kalibrationslösungen bei 4 °C und bei 37 °C gelagert und nach verschiedenen Zeitabständen die gemessenen Extinktionen miteinander verglichen. Dabei konnte kein Abbau innerhalb einer reinen Rolipramlösung festgestellt werden.

### A1.3 Diskussion zur Kernel-Auswahl der DFT-Auswertung für Organosilica-Nanopartikel

In der verwendeten Auswertesoftware zur Ermittlung der Porenweitenverteilung sind für Organosilica-Materialien keine Kernels hinterlegt, daher ist damit zu rechnen, dass Fehler auftreten können und es sich bei den Ergebnissen um Näherungen handelt, die kritisch im jeweiligen Kontext beurteilt werden sollten. Dennoch sind für Stickstoff als Adsorptiv drei Kernels für Silica bzw. zehn Kernels für Kohlenstoff als Adsorbens hinterlegt, die für die Auswertung der NPOSNPs bzw. CSNPs herangezogen werden. Aufgrund des sehr hohen organischen Anteils und damit hohem Kohlenstoffgehalt der PMOs (Organik = 53 wt%) wurden letztere bei der Auswahl des Kernels ebenfalls berücksichtigt. Zur Beurteilung der Kernels wurden die Anpassungsfehler und resultierenden Porenweiten verglichen (siehe Tab. 21). Im Fall der NPOSNPs wurde das Kernel mit dem geringsten Anpassungsfehler ausgewählt. Für die CSNPs wurde ein Silica-basiertes Kernel ausgewählt, obwohl der Anpassungsfehler mehrerer Kohlenstoffbasierter Kernels geringer war, da es aufgrund des höheren Silica-Anteils durch den Kern chemisch sinnvoller erschien (siehe Tab. 22).

Tab. 21: Auflistung der verfügbaren Kernels für N<sub>2</sub>@77K als Adsorptiv mit ermittelter Porenweite und *Fitting error* für NPOSNP. Grau hinterlegt ist der ausgewählte Kernel.

Adsorbens	Porenform	Modell	Fitting error / %	d <sub>pore</sub> / nm
carbon	cylindr.	QSDFT, ads	0.415	3.2
carbon	cylindr.	QSDFT, eq	0.404	3.3
carbon	cylindr./sphere	QSDFT	0.250	3.1
carbon	cylindr.	NLDFT	0.736	2.3+3.56
carbon	slit	NLDFT	0.826	1.5+2.6
carbon	slit	QSDFT	1.278	1.5
carbon	slit/cylindr.	NLDFT	0.498	1.3+3.6
carbon	slit/cylindr.	QSDFT, ads	0.414	3.2+5.0
carbon	slit/cylindr.	QSDFT, eq	0.403	3.3
carbon	slit/cylindr./sphere	QSDFT, ads	0.248	3.2
silica	cylindr.	NLDFT, ads	0.678	3.2
silica	cylindr.	NLDFT, eq	0.709	3.2
silica	cylindr./sphere	NLDFT, ads	0.588	3.2

Tab. 22: Auflistung der verfügbaren Kernels für N<sub>2</sub>@77K als Adsorptiv mit ermittelter Porenweiten und *Fitting error* für CSNP. Grau hinterlegt sind die Kernels mit dem jeweils geringsten Anpassungsfehler, wobei die Wahl auf das Silica-Kernel fiel.

Adsorbens	Porenform	Modell	Fitting error / %	d <sub>pore, 1</sub> / nm	d <sub>pore, 2</sub> / nm
carbon	cylindr.	QSDFT, ads	0.388	2.0	3.9
carbon	cylindr.	QSDFT, eq	0.675	(2.6)	(3.9)+5.2
carbon	cylindr./sphere	QSDFT	0.199	2.8	5.2
carbon	cylindr.	NLDFT	0.945	2.3	4.0+(5.5)
carbon	slit	NLDFT	0.729	1.8+2.9	4.0
carbon	slit	QSDFT	1.669	1.5+2.6	3.4
carbon	slit/cylindr.	NLDFT	0.825	1.3+(2.6)	(4.0)+5.5
carbon	slit/cylindr.	QSDFT, ads	0.386	2.6	3.9
carbon	slit/cylindr.	QSDFT, eq	0.677	2.5	(3.9)+5.2
carbon	slit/cylindr./sphere	QSDFT, ads	0.192	2.6+3.1	4.1+5.2
silica	cylindr.	NLDFT, ads	0.475	2.6	3.8
silica	cylindr.	NLDFT, eq	0.855	2.6	(3.8)+5.3
silica	cylindr./sphere	NLDFT, ads	0.467	2.6	3.8

## A1.4 Zusätzliche Abbildungen zur Probencharakterisierung

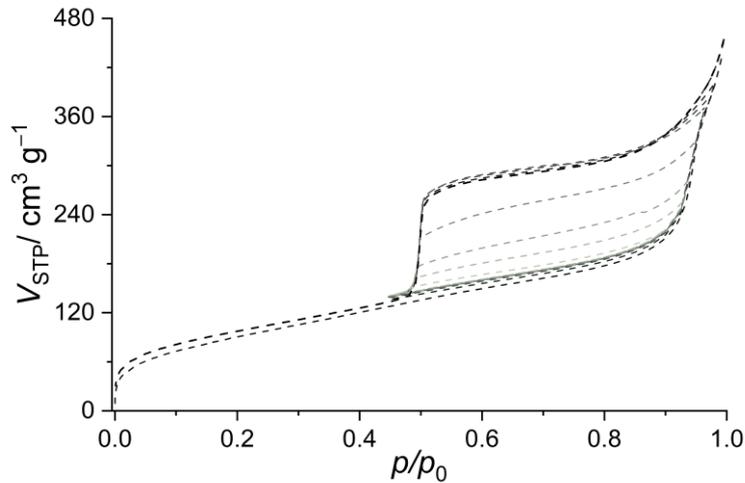


Abb. 120: Hysteresenscan von CSNP.

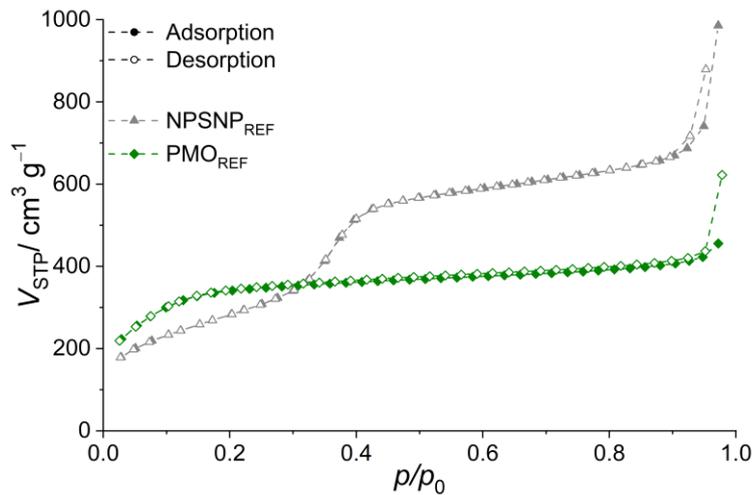


Abb. 121: Stickstoffphysorptionisothermen der Referenzmaterialien für die CSNPs. Aufgeführt sind die unter Reaktionsbedingungen der CSNPs gelagerten NPSNPs ( $\text{NPSNP}_{\text{REF}}$ ) in grau sowie die ohne Kerne nach CSNP-Vorschrift hergestellten Organosilica-Nanopartikel ( $\text{NPOSNP}_{\text{REF}}$ ) in grün.

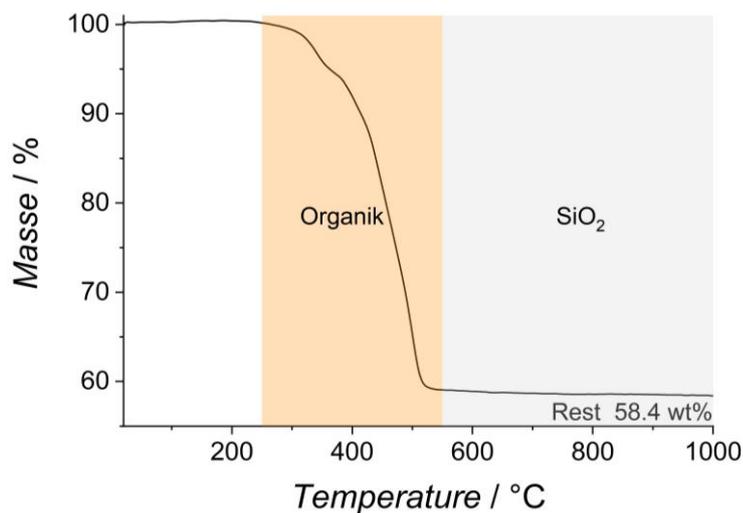


Abb. 122: Thermogravimetrische Messung von Silpuran<sup>®</sup> 2430 ohne Füllstoffbeimischung der in dieser Arbeit synthetisierten Nanopartikel.

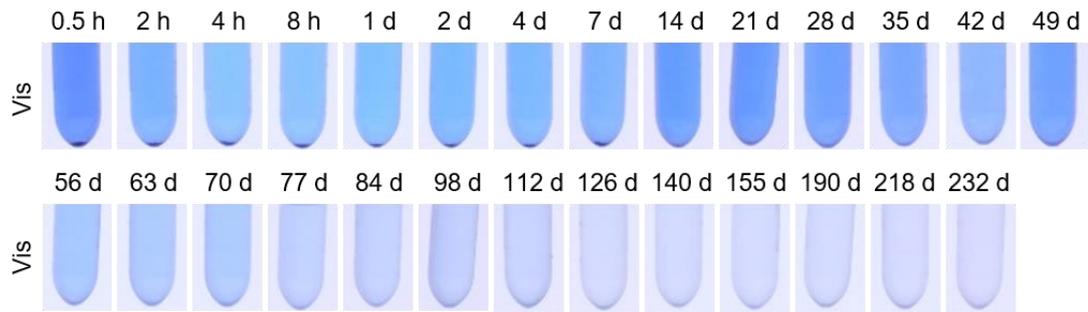


Abb. 123: Freisetzungsergebnisse für jeden Zeitschritt der reinen Methyleneblau-Freisetzung als Referenz für den hydrophilen Farbstoff des dualen Freisetzungssystems über einen Zeitraum von 232 d.

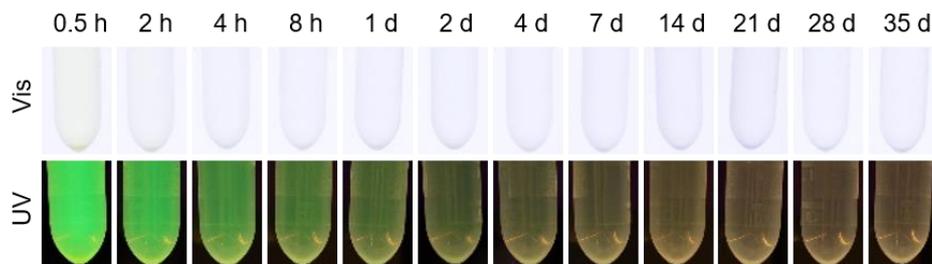


Abb. 124: Freisetzungsergebnisse für jeden Zeitschritt der reinen Fluorescein-Freisetzung als Referenz für den hydrophoben Farbstoff des dualen Freisetzungssystems über einen Zeitraum von 35 d. Unten dargestellt sind die Überstände bei Bestrahlung mit UV-Licht.

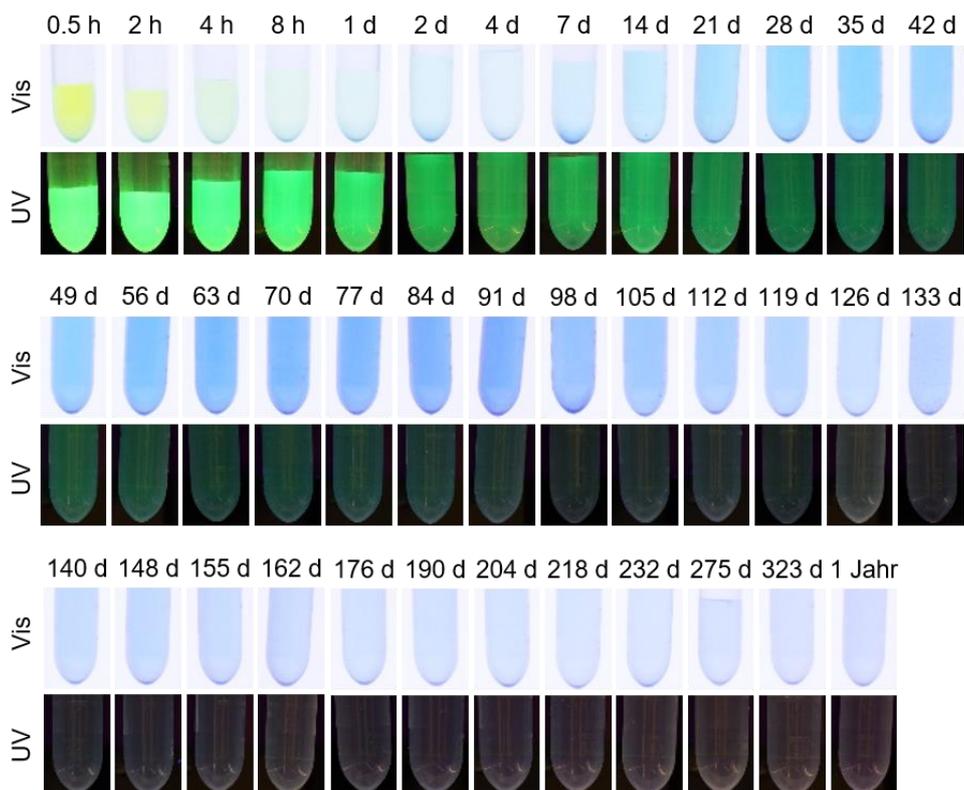


Abb. 125: Freisetzungsergebnisse für jeden Zeitschritt des dualen Freisetzungssystems über einen Zeitraum von einem Jahr. Die Überstände zeigen zunächst die gelbe Färbung des hydrophoben Farbstoffes Fluorescein, mit zunehmender Zeit wird vermehrt und schließlich nur noch das blaue hydrophile Methyleneblau in den Überständen gesehen (Vis). Ebenso dargestellt sind die Überstände bei Bestrahlung mit UV-Licht (UV).

## **A1.5 Veröffentlichungen und Konferenzbeiträge**

### **Artikel (als Hauptautorin)**

#### **Nanoporous Hybrid Core-Shell Nanoparticles for Sequential Release**

M. Jahns, D.P. Warwas, M. R. Krey, S. König, M. Fröba, P. Behrens, in preparation

#### **Effect of release conditions on porosity and degradation of nanoporous nanoparticles**

M. Jahns, D.P. Warwas, T.R. Jones, K. Nolte, S. Behrens, P. Behrens, in preparation

### **Vorträge**

#### **Core-shell nanoparticles of nanoporous silica and nanoporous hybrid organosilica**

M. Jahns, D.P. Warwas, P. Behrens

29. Deutsche Zeolith-Tagung (DZT), 2017, Frankfurt am Main

#### **Organosilica materials for biomedical applications**

M. Jahns, D.P. Warwas, P. Behrens

ZFM-Festkörperrnachmittag, 2017, Hannover

#### **Dual release from core-shell nanoparticles of nanoporous silica and nanoporous organosilica**

M. Jahns, D.P. Warwas, P. Behrens

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM), 2017, Würzburg; dafür ausgezeichnet mit dem „Young Scientist Price“; DOI: 10.1515/bmt-2017-6005

### **Poster (als Hauptautorin)**

#### **Composites of silicone and periodic mesoporous organosilica and their mechanical properties**

M. Jahns, T. Heemeier, N. Wendt, P. Behrens

12. Nanoday des Laboratoriums für Nano- and Quantum Engineering (LNQE), 2016, Hannover

#### **Composites of silicone and nanoparticles of periodic mesoporous organosilica for biomedical applications**

M. Jahns, T. Heemeier, A. Satalov, P. Behrens

12. Kautschuk-Herbst-Kolloquium (KHK), 2016, Hannover

**Core-shell nanoparticles of nanoporous silica and nanoporous hybrid organosilica**

M. Jahns, D.P. Warwas, P. Behrens

5. Internationale Konferenz über Multifunktionale, Hybrid- und Nanomaterialien, 2017, Lissabon, Portugal

**Core-shell nanoparticles of nanoporous silica and nanoporous organosilica for dual releases**

M. Jahns, D.P. Warwas, P. Behrens

2. Internationales Symposium von BIOFABRICATION, 2017, Hannover

**Drug delivery with nanoporous nanoparticles: Effect of release conditions on porosity and stability**

M. Jahns, D.P. Warwas, K. Nolte, P. Behrens

30. Deutsche Zeolith-Tagung (DZT), 2018, Kiel

**Synthesis and characterization of physisorption properties of novel core-shell systems with nanoporous organosilica shell and varying core materials**

M. Jahns, D.P. Warwas, A. Mohmeyer, S. König, M. Fröba, P. Behrens

8. Internationaler Workshop „Charakterisierung poröser Materialien (CPM-8), 2018, Delray Beach, Florida, USA

**Nanoporous nanoparticles in drug delivery: Influence of release conditions on physisorption properties**

M. Jahns, D.P. Warwas, K. Nolte, P. Behrens

8. Internationaler Workshop „Charakterisierung poröser Materialien (CPM-8), 2018, Delray Beach, Florida, USA

**Novel nanoporous nanoparticles for dual releases**

M. Jahns, D.P. Warwas, K. Nolte, P. Behrens

14. Nanoday des Laboratoriums für Nano- and Quantum Engineering (LNQE), 2018, Hannover

**Loading and release experiments in PBS for drug delivery applications: Influence on porosity and stability of nanoporous (organo)silica nanoparticles**

M. Jahns, D.P. Warwas, T.R. Jones, K. Nolte, S. Behrens, P. Behrens

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM), 2018, Braunschweig

## A1.6 Lebenslauf

**Vor- und Zuname** Mandy Jahns  
**Geburtsdatum** 02.10.1990  
**Geburtsort** Langenhagen  
**Staatsangehörigkeit** deutsch  
**Sprachen** Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend),  
Latein (Gr. Latinum), Italienisch & Französisch  
(Grundkenntnisse)

### Berufserfahrung

10.2015 – 03.2018 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin**  
Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität  
Hannover  
Arbeitskreis Festkörper- und Materialchemie, Prof. P.  
Behrens

05.2012 – 03.2015 **studentische/ wissenschaftliche Hilfskraft**  
Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität  
Hannover  
Synthese und Charakterisierung anorganischer  
Materialien  
Betreuung von Laborpraktika und Übungsgruppen

### Bildungsweg

Seit 10.2015 **Promotion zum Dr. rer. nat. (Chemie)**  
Thema: *Nanoporöse Organosilica-Materialien für  
biomedizinische Anwendungen*

10.2013 – 09.2015 **Master of Science in Material- und Nanochemie**  
Abschlussnote: 1.0 (mit Auszeichnung)  
Thema der Masterarbeit: *Untersuchungen zum Förster-  
Resonanz-Energietransfer an beladenen periodisch-  
mesoporösen Organosilica-Beschichtungen*

10.2010 – 09.2013 **Bachelor of Science in Chemie**  
Abschlussnote: 1.6  
Thema der Bachelorarbeit: *Einlagerung und  
kontrollierte Freisetzung von Dexamethason aus  
periodisch mesoporösen Organosilica*

1997 – 2010      **Schulbildung**  
Abitur am Georg-Büchner-Gymnasium in Letter  
Abschlussnote: 1.8  
Hauptfächer: Mathematik, Chemie, Englisch

### **Stipendien**

2013              **Solvay-Stipendium**

### **Ehrenamtliche Tätigkeiten**

2006 – 2010      **Schulsanitätsdienst**

2013 – 2016      **Tutorin für Erstsemester**

2014 – 2016      **Fachrat Chemie, Biochemie, Life Science**  
währenddessen u.a. Vertretung des Studienfaches Chemie bei den Hochschulinformationstagen, Organisation von Tutorenschulungen & „Erstsemester-Frühstück“, studentisches Mitglied einer Berufungskommission, gewähltes Mitglied des Fakultätsfachschaftsrates (FSR) der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Hannover sowie studentische Stellvertreterin im Zulassungsausschuss für den Studiengang Material- und Nanochemie

Seit 07.2015      **aktives Mitglied des JungChemikerForums Hannover** der GDCh (Gesellschaft Deutscher Chemiker), währenddessen von 2016-2017 gewählt als 2. stellvertretende Sprecherin