

Permeationsprozesse an Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

vorgelegt von

Christian Erdmann

geboren am 03. Mai 1988 in Marl

Institut für Physikalische Chemie
der
Universität Duisburg-Essen

2017

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2014 bis Januar 2017 im Arbeitskreis von Prof. Dr. rer. nat. Christian Mayer am Institut für Physikalische Chemie der Universität Duisburg-Essen durchgeführt.

Tag der Disputation: 26.04.2017

Gutachter: Prof. Dr. Christian Mayer
Prof. Dr. Mathias Ulbricht
Vorsitzende: Prof. Dr. Bettina Siebers

Abstract

The objective of this work was to synthesize poly(alkyl cyanoacrylate) nanocapsules using surface polymerisation. During synthesis, different parameters such as the relative monomer composition of both monomers *n*-butyl cyanoacrylate and propargyl cyanoacrylate as well as the type and amount of surfactant (sodium-1-dodecane sulfonate, dodecyltrimethylammonium chloride (DTAC)) were adjusted.

The DTAC-stabilized capsule membrane, which consists of 50 mol% of each monomer, was characterized in its permeability via PFG-NMR. The size of the capsules was determined using particle tracking. Polyethylene glycols with a molar mass ranging from 600 g/mol to 15000 g/mol were used as tracer molecules for the PFG-NMR measurements. Furthermore, some other, mostly organic tracers in a range of between 18 g/mol and 200 g/mol, e.g. different alcohols, diols or organic phosphor compounds, were used to analyze the membrane with regard to its permeability in respect to the different molecules and their varying sizes and polarities.

It was shown that the membrane is less permeable for bigger polyethylene glycols than for smaller molecules of this class. Using the different organic tracer molecules, it was furthermore established that a correlation exists between the effective permeability for the molecules and their Hansen's hydrogen bonding parameter. The higher this parameter of a molecule, the slower it permeates through the capsule membrane.

Over the course of the experiment, the membranes of the capsules were modified using chemical crosslinking. An increasing degree of crosslinking leads to an extensive reduction in the effective permeability. Likewise, the use of a positively charged azide to modify the capsule membrane via click reactions again leads to the expected reduction of the effective permeability.

Nanocapsule, Cyanoacrylate, PFG-NMR, Particle Tracking, Permeability, Hansen Parameter

Zusammenfassung

In Rahmen dieser Arbeit wurden Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln zunächst mittels Grenzflächenpolymerisation synthetisiert. Bei der Synthese wurden verschiedene Faktoren wie die Monomierzusammensetzung der beiden Monomere *n*-Butylcyano-acrylat und Propargylcyanoacrylat sowie die Tensidmenge und die Art des Stabilisators (Natrium-1-dodecansulfonat, Dodecyltrimethylammoniumchlorid (DTAC)) variiert. Eine Kapselmembran, bestehend aus jeweils 50 mol% der beiden Monomere, welche mittels DTAC stabilisiert wurde, wurde anschließend systematisch in ihrer Durchlässigkeit mittels PFG-NMR charakterisiert. Die Größe der Kapseln wurde mittels Particle Tracking bestimmt.

Als Sondenmoleküle bei den PFG-NMR Messungen wurden Polyethylenglykole in einem Molmassenbereich von 600 g/mol bis 15000 g/mol verwendet. Weitere meist organische Sondenmoleküle im Bereich von 18 g/mol bis 200 g/mol wie verschiedene Alkohole, Diole oder organische Phosphorverbindungen wurden genutzt, um die Membran hinsichtlich ihrer Durchlässigkeit für Moleküle verschiedener Größenordnungen und Polaritäten zu beschreiben.

Es konnte gezeigt werden, dass die Membran für größere Polyethylenglykole weniger durchlässig ist als für kleinere Moleküle dieses Typs. Bei der Untersuchung mit den verschiedenen organischen Sondenmolekülen zeigte sich bevorzugt eine Korrelation zwischen der effektiven Permeabilität dieser Moleküle und dem Wasserstoffbrückenbindungsparameter nach Hansen. Je größer dieser Parameter eines Moleküls ist, desto langsamer permeiert dieses durch die Kapselhülle.

Im weiteren Verlauf wurden die Membranen der Kapseln durch chemische Vernetzung modifiziert. Mittels der Vernetzung konnte die effektive Permeabilität für alle Sondenmoleküle erheblich gesenkt werden. Durch Modifizierung der Kapselhülle mit einem positiv geladenen Azid konnte über eine Click Reaktion ebenfalls eine Reduktion der effektiven Permeabilität erreicht werden.

Nanokapseln, Cyanoacrylat, PFG-NMR, Particle Tracking, Permeabilität, Hansen Parameter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Motivation.....	1
1.2	Zielsetzung.....	2
2	Theoretische Grundlagen.....	4
2.1	Nanokapseln	4
2.1.1	Allgemeines	4
2.1.2	Anwendung.....	5
2.1.3	Synthese von Nanokapseln	6
2.1.4	Stabilisierung	12
2.2	Cyanoacrylate	16
2.2.1	Allgemeines	16
2.2.2	Anwendung.....	16
2.2.3	Synthese von Cyanoacrylaten	17
2.2.4	Anionische Polymerisation.....	18
2.3	Click-Chemie	19
2.3.1	Allgemeines	19
2.3.2	Anwendung.....	20
2.3.3	Alkin-Azid-Kupplung nach Huisgen.....	21
2.4	Diffusion und Teilchenbewegung	23
2.4.1	Allgemeines	23
2.4.2	Selbstdiffusion / Brownsche Molekularbewegung.....	23
2.4.3	Gehinderte Diffusion	24
2.5	Kernmagnetische Resonanzspektroskopie mit gepulsten Feldgradienten.....	26
2.5.1	Anwendung.....	26
2.5.2	Allgemeines	26

2.5.3	Pulsed Field Gradient Stimulated Echo	31
2.5.4	Freie und gehinderte Diffusion.....	36
2.5.5	Beobachtung von Austauschphänomenen im Gleichgewicht	38
2.5.6	Austauschprozesse im Nichtgleichgewicht	40
2.5.7	Berechnung der effektiven Permeabilität	42
2.5.8	Strahlungsdämpfung.....	42
2.6	Hansen-Löslichkeitsparameter.....	43
3	Methoden und experimenteller Teil	46
3.1	Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapselsynthesen.....	46
3.1.1	Standard-Nanokapsel-Synthese	46
3.1.2	Synthese chemisch vernetzter Nanokapseln	49
3.1.3	Modifizierung von Nanokapseln mittels Click-Chemie	49
3.2	Kernmagnetische Resonanzspektroskopie	50
3.2.1	Bestimmung des 90°-Pulses.....	50
3.2.2	Ermittlung der T ₁ -Relaxationszeit	51
3.2.3	Diffusionsmessungen an Lösungen.....	52
3.2.4	Gleichgewichtsmessungen an Nanokapseldispersionen.....	53
3.2.5	Messungen im nicht-Gleichgewicht an Nanokapseldispersionen	53
3.2.6	Gleichgewichtsmessungen mit Wasservorsättigung.....	54
3.3	Particle Tracking	54
4	Ergebnisse	57
4.1	Methodenentwicklung PFG-NMR.....	57
4.1.1	Kombination von PFG-NMR und Particle Tracking.....	57
4.1.2	Wasserunterdrückung bei Diffusionsmessungen.....	61
4.1.3	Einfluss von Strahlungsdämpfung auf Diffusionsmessungen	62
4.1.4	Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten.....	66
4.2	Standard-Nanokapseln.....	67
4.2.1	Reproduzierbarkeit	68

4.2.2	Variation der Tensidart und –menge sowie der Waschflüssigkeit.....	72
4.2.3	Variation der Monomeranteile.....	81
4.2.4	Permeabilitätsprofil	86
4.3	Chemisch vernetzte Nanokapseln.....	98
4.3.1	Einfluss auf die Größenverteilung.....	98
4.3.2	Permeabilitätsprofil	99
4.4	Mittels Click-Chemie modifizierte Nanokapseln	114
4.4.1	Einfluss auf die Größenverteilung.....	115
4.4.2	Permeabilitätsprofil	115
5	Diskussion.....	124
5.1	Optimierung der Messmethodik und Einflüsse auf das Messverfahren..	124
5.1.1	Optimierung der Messmethodik durch Particle Tracking	124
5.1.2	Optimierung der Messmethodik mittels Wasserunterdrückung.....	126
5.1.3	Einfluss von Strahlungsdämpfung	127
5.1.4	Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten	129
5.2	Permeabilität der Standard-Membran	131
5.3	Permeabilität der modifizierten Standard-Membran	148
6	Zusammenfassung.....	165
7	Literatur.....	168
8	Anhang.....	179
8.1	Abkürzungsverzeichnis	179
8.2	Symbolverzeichnis	181
8.3	Geräte und Chemikalien.....	185
8.4	PFG-NMR Messungen	188
8.5	Synthesevorschriften.....	191
8.6	Publikationen, Poster und Vorträge.....	203
8.7	Lebenslauf.....	204
8.8	Danksagung	207

1 Einleitung

1.1 Motivation

Bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts fand durch den deutschen Arzt und Forscher Paul Ehrlich ein Umdenken statt, das die Erforschung neuer Wirkstoffe und auch deren Verabreichung revolutionieren sollte.^{1,2} Zur gezielten Behandlung von Krankheiten schlug er eine magische Kugel vor, die es ermöglicht, einen Wirkstoff gezielt an einen bestimmten Ort des Körpers zu transportieren. Erst bei der Ankunft sollte der Transportkörper den zur Behandlung nötigen Wirkstoff freisetzen und somit nur am erkrankten Teil des Körpers selektiv wirken.

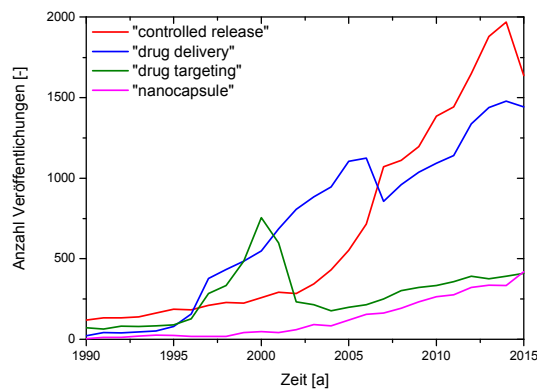


Abbildung 1: Anzahl der Veröffentlichungen pro Jahr für die Schlagworte „controlled release“, „drug delivery“, „drug targeting“ und „nanocapsule“ im Zeitraum von 1990 bis 2015.³

Die Idee für einen solchen Wirkstoffträger inspirierte in der Folge eine Vielzahl von Wissenschaftlern und so finden sich Begriffe wie *drug delivery*^{4,5}, also die Verabreichung von Wirkstoffen, *controlled release*^{6,7,8}, womit das kontrollierte Freisetzen eines Wirkstoffs im Körper gemeint ist oder *drug targeting*^{9,10,11}, die zielgerichtete Anreicherung von Wirkstoffen an einem speziellen Ort, in einer Vielzahl aktueller Publikationen wieder. Das nach wie vor wachsende Interesse an solch einer magischen Kugel zeigt Abbildung 1. Hier ist die Entwicklung der Anzahl der Veröffentlichungen pro Jahr, die die oben genannten Schlagworte enthalten, in den letzten 25 Jahren dargestellt.³ Besonders die Anzahl der Veröffentlichungen, die sich mit der kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen im Körper befasst, ist in den letzten Jahren rapide angestiegen.

Eine solche Freisetzung der Wirkstoffe kann mit einer Vielzahl von Wirkstoffträgern realisiert werden. Nanokapseln^{12,13} stellen hier nur eine der vielen

1. Einleitung

Alternativen dar. In Abbildung 1 ist außerdem zu erkennen, dass die Anzahl der Veröffentlichungen zu dieser Thematik pro Jahr immer weiter angestiegen ist. Neben den Nanokapseln ist es zum Beispiel denkbar Nanosphären¹⁴ bzw. Nanopartikel mit festem Kern¹⁵ oder verschiedene Vesikel¹⁶ einzusetzen.

Eine sehr wichtige Eigenschaft eines Wirkstoffträgers stellt dessen Permeabilitätsprofil dar. Neben der langsamen Wirkstofffreisetzung existieren auch Anwendungen, die einen schnellen Austausch voraussetzen.^{17,18} Durch gezielte Manipulation der Wirkstoffträger ist es möglich eine unterschiedlich schnelle Freisetzung der Wirkstoffe zu realisieren.^{19,20,21,22}

Zur Beobachtung der Freisetzung der Wirkstoffe aus dem Transportcontainer heraus („Release“) eignen sich diverse Analyseverfahren. Besitzen die Träger eine Größe im Millimeterbereich, so kann mittels Photometrie der Permeationsprozess von Molekülen des Trägerinneren in die äußere Phase direkt optisch beobachtet werden.²³ Durch Anwendung der konfokalen Lasermikroskopie im Zusammenspiel mit fluoreszenzmarkierten Sonden ist es möglich, Prozesse für Transportcontainer im Mikrometermaßstab zu untersuchen.^{24,25,26} Außerdem hat die bildgebende kernmagnetische Resonanzspektroskopie hier bereits gute Ergebnisse erzielen können.²⁷ Neben diesen Methoden hat die kernmagnetische Resonanzspektroskopie unter Einsatz gepulster Feldgradienten gezeigt, dass es möglich ist, Austauschprozesse im Nanometermaßstab detailliert zu untersuchen.^{28,29,30,31,32,33} Gleichzeitig erlaubt diese zerstörungsfreie Methode eine Quantifizierung der eingekapselten Fraktion und stellt somit ein ideales Werkzeug für die Untersuchung von Austauschprozessen an diversen Transportcontainern dar.

1.2 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll zunächst ein Standard-System für die Beobachtung von Austauschprozessen von Sondenmolekülen durch die Membranen von wassergefüllten Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln in wässrigem Medium festgelegt werden. Als membranbildende Monomere werden *n*-Butyl- und Propargylcyanoacrylat eingesetzt. Die Nanokapseln werden dabei durch eine anionische Grenzflächenpolymerisation der Monomere in einer Wasser-in-Öl-Emulsion erhalten.

1. Einleitung

Nachfolgend wird die kontinuierliche organische Phase durch eine wässrige Phase substituiert.

Es ist notwendig zunächst einen Herstellungsprozess zu finden, der es gewährleistet, reproduzierbare Permeabilitäten von Sondenmolekülen durch die Nanokapselwände zu erzeugen. An dieser Stelle wird neben der Umdispersiermethode außerdem die Tensidart und dessen Konzentration sowie das Verhältnis der Monomere variiert. Gleichzeitig ist es notwendig, die Analysemethode an das gewählte System anzupassen und zu verbessern. Zur Untersuchung der Austauschprozesse und weiterer Parameter (Diffusionskoeffizient, Verkapselungseffizienz) dient die kernmagnetische Resonanzspektroskopie unter Zuhilfenahme von gepulsten Feldgradienten. Zur Größenbestimmung der Nanokapseln wird ein auf der Dunkelfeldmikroskopie beruhendes *Particle Tracking* Verfahren ausgenutzt.

Nach ausreichender Charakterisierung des Standard-Systems sollen die Nanokapseln durch chemische Vernetzung und Click-Chemie modifiziert werden.

In einem letzten Schritt gilt es zu überprüfen, welchen Einfluss die Modifizierungen auf die untersuchten Messparameter besitzen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Nanokapseln

2.1.1 Allgemeines

Gemäß der internationalen Organisation für Normung (ISO) besitzt ein Nanoobjekt in mindestens einer Dimension eine Größe zwischen ungefähr 1 nm und 100 nm. Hierzu zählen Nanopartikel, Nanofasern und Nanoplättchen.³⁴

Abweichend von dieser Definition werden Nanoobjekte oftmals auch mittels einer höheren Größenobergrenze klassifiziert. So stuft der Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland (BUND) Gebilde bis zu einer Größenordnung von 300 nm als Nanoobjekt ein³⁵ und die Lebensmittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (FDA) klassifiziert Nanoobjekte gar als solche, die eine Größe von weniger als einem Mikrometer besitzen.³⁶

Die Erweiterung der oberen Grenze ist durchaus sinnvoll, da auch Gebilde unterhalb eines Mikrometers deutliche Abweichungen bezüglich verschiedener Eigenschaften von größeren Objekten gleichen Materials aufweisen können.

Auch die in dieser Arbeit behandelten Kapseln können eine Größe besitzen, die 100 nm übersteigt. Die ISO-Norm für Nanoobjekte wird also nicht erfüllt. Trotzdem wird an dieser Stelle durchgängig der Begriff Nanokapsel verwendet, da diese Einstufung im pharmazeutischen Umfeld durchaus üblich ist. Nanokapseln zählen demnach aufgrund ihrer Dimensionen zu den Nanopartikeln, wobei Nanokapseln stets einen flüssigen Kern besitzen.

Der Aufbau einer Nanokapsel ist durch eine kugelförmige Polymermembran gekennzeichnet, welche mit einer Flüssigkeit gefüllt ist und insgesamt in einem ungefähren Größenbereich zwischen 10 nm und 1000 nm vorliegen kann. Die Membrandicke ist ebenfalls variabel, ein typischer Wert liegt bei 5 nm.³⁷ Außerhalb der Membran kann sich eine flüssige oder feste kontinuierliche Phase befinden. Abbildung 2 zeigt eine schematische Anordnung einer Nanokapsel. Zusätzlich sind auch Stabilisatoren zum Schutz der Kapseln gegen Agglomeration oder Aggregation dargestellt.

Wird nur ein System mit einer flüssigen Phase innerhalb sowie außerhalb der Polymermembran betrachtet, dann lassen sich drei verschiedene Nanokapsel-systeme unterscheiden:

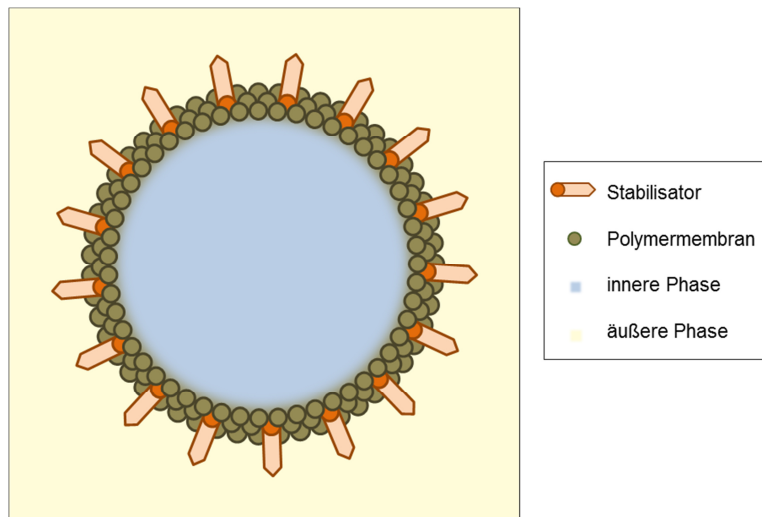


Abbildung 2: Aufbau einer Nanokapsel bestehend aus einer durch einen Stabilisator umgebenen Polymermembran, die die innere von der äußeren Phase trennt.

Öl-gefüllte Nanokapseln enthalten eine unpolare, lipophile Phase im Kapselinneren und sind von Wasser als kontinuierlicher Phase umgeben. Es liegen also Öl-in-Wasser-Nanokapseln (O/W) vor. Außerdem kann umgekehrt Wasser als die innere Phase und ein Öl als das äußere Medium dienen, sodass Wasser-in-Öl-Nanokapseln (W/O) vorliegen. Hierbei ist das Öl auch durch eine wässrige Phase ersetzbar. Demnach liegen in diesem Fall Wasser-in-Wasser-Nanokapseln (W/W) vor.

Couvreur et al. synthetisierten im Jahr 1977 erstmals Nanokapseln, die aus einer Polyacrylamid-Membran aufgebaut wurden.³⁸ Die in dieser Arbeit betrachteten Nanokapseln besitzen eine Membran, die aus Polyalkylcyanoacrylaten (PACA) besteht. Diese Kapselmembran wurde zuerst von Florence et al.³⁹ und Al Khouri Fallouh et al.⁴⁰ hergestellt.

2.1.2 Anwendung

Es existieren einige denkbare Anwendungsgebiete für Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln. Im technischen Anwendungsfeld können Nanokapseln zur gezielten Oberflächenfunktionalisierung verwendet werden.^{41,42} In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian Mayer an der Universität Duisburg-Essen wurde bereits demonstriert wie PACA-Nanokapseln in Lacke^{43,44} oder galvanische Beschichtungen⁴⁵ eingebracht und auf diese Weise selbstheilende, selbstschmierende oder gegen Korrosion geschützte Oberflächen erzeugt werden können.

2. Theoretische Grundlagen

Ein noch vielfältigerer Einsatz der PACA-Nanokapseln ist in der Medizin möglich. Hier wird zum einen die Anwendung der Kapseln als künstlicher Sauerstoffträger in Blutersatzstoffen diskutiert.^{46,47,17} Dabei agiert mit Perfluorodecalin ein Molekül als eingekapselte Fraktion, in welcher bei Raumtemperatur über 40 Volumenprozent Sauerstoff gelöst werden können.^{48,49}

Von sehr großer Bedeutung ist auch der Einsatz von Nanokapseln als Transportcontainer für verschiedene Medikamente. Dabei soll es ermöglicht werden Wirkstoffe gezielt nach einer vorgegebenen Zeitspanne sowie an einem gewünschten Ort im Körper freizugeben. Dies ist ohne der Verwendung eines Wirkstoffträgers nicht möglich.^{1,50} Hier ist der Einsatz von PACA-Nanokapseln besonders gefragt, da das Polymermaterial als biologisch abbaubar gilt, wobei die Abbauprodukte über die Nieren entfernt werden.^{51,52} Gleichzeitig weisen die Kapseln eine geringe Toxizität auf.⁵³ Die Nutzung von Nanopartikeln oder Nanokapseln aus Polyalkylcyanoacrylat-Polymeren wurde bereits durch verschiedene Untersuchungen mit Wirkstoffen wie dem Peptid Calcitonin⁵⁴, dem für die Krebstherapie wichtigen Cytostatikum Doxoubicin⁵⁵ oder dem Proteohormon Insulin^{56,57,58} eindrucksvoll demonstriert.

2.1.3 Synthese von Nanokapseln

Zur Synthese von polymeren Nanokapseln können verschiedene Synthesewege ausgenutzt werden. Eine Möglichkeit stellt die *Layer-by-Layer*-Methode dar.^{59,60} Bei diesem Ansatz werden unterschiedliche Lagen zweier Polyelektrolyte abwechselnd auf einem inneren festen Kern aufgebracht, sodass immer zwei Schichten mit gegenteiligen elektrostatischen Wechselwirkungen übereinander gelegt werden. So wird gewährleistet, dass aufgrund der abstoßenden Kräfte zwischen gleichen Polyelektrolyten stets nur eine Schicht erzeugt wird, die in Folge der anziehenden Wechselwirkungen mit dem zweiten Polyelektrolyten überdeckt wird. Nach dem Adsorbieren der verschiedenen Polyelektrolyte wird der Kern durch Zugabe eines Lösungsmittels gelöst oder kalziniert.

Zur Herstellung von Nanokapseln kann ein weiteres Phänomen - die Selbstassoziation amphiphiler Moleküle - ausgenutzt werden. Moleküle wie Phospholipide⁶¹ oder modifiziertes Chitosan⁶² setzen sich eigenständig zu einer Kapselstruktur zusammen. Die Membran besteht hier aus einer Doppelschicht.

2. Theoretische Grundlagen

Mit der Grenzflächenfällung⁶³ können ebenfalls Nanokapseln generiert werden. Hierzu muss ein in Lösung vorliegendes Polymer an eine Grenzfläche von Lösungsmittel und nicht-Lösungsmittel diffundieren, damit die Grenzflächenfällung stattfinden kann. Um zu gewährleisten, dass bei der Grenzflächenfällung Nanokapselstrukturen entstehen, muss eine Emulsion aus Lösungsmittel und nicht-Lösungsmittel vorliegen und es ist offensichtlich, dass die zu Beginn vorhandene Tröpfchengröße entscheidend für die Ausmaße der Nanokapsel ist.

Ähnlich der Grenzflächenfällung verhält sich die Grenzflächenpolymerisation. Der Unterschied liegt darin, dass anstelle von Polymeren Monomere an die Grenzfläche diffundieren und dort die Polymerisation ausgelöst wird, sodass sich ebenfalls Polymer-Membranen um die verteilten Tröpfchen in einer Emulsion ausbilden.⁴⁰

Da in der vorliegenden Arbeit die Grenzflächenpolymerisation zur Herstellung der Nanokapseln verwendet wird, wird an dieser Stelle genauer auf diese Methode eingegangen.

Gewöhnlich wird eine Emulsionsbildung zweier Flüssigkeiten durch den Eintrag von Energie in das System hervorgerufen. Eine solche Energiezufuhr kann durch Verwendung eines Rührers oder mittels Ultraschall ausgelöst werden.⁶⁴ Daneben existiert die Möglichkeit eine spontane Emulsionsbildung ohne Energieeintrag und ohne den Einsatz zusätzlicher Stabilisatoren zu erlangen. Dies wird durch die homogene flüssig-flüssig Nukleierung, die auch als *Ouzo-Effekt*^{65,66} bezeichnet wird, ermöglicht.

Bei der homogenen flüssig-flüssig Nukleierung werden drei verschiedene Substanzen benötigt. Eine zu lösende Substanz wird in einem Cosolvens gelöst. Die zu lösende Substanz soll zu einem späteren Zeitpunkt die emulgierte Phase bilden. Damit dies passiert muss der Mischung ein weiteres Lösungsmittel hinzugefügt werden. Dieses muss mit dem Cosolvens mischbar sein. Mit der im Cosolvens gelösten Substanz darf allerdings keine Mischbarkeit vorhanden sein. Es kann ein beliebiges System dreier Komponenten gewählt werden, sofern die erforderlichen Bedingungen erfüllt werden. Die Beziehungen sind nochmals in Abbildung 3 aufgeführt.

2. Theoretische Grundlagen

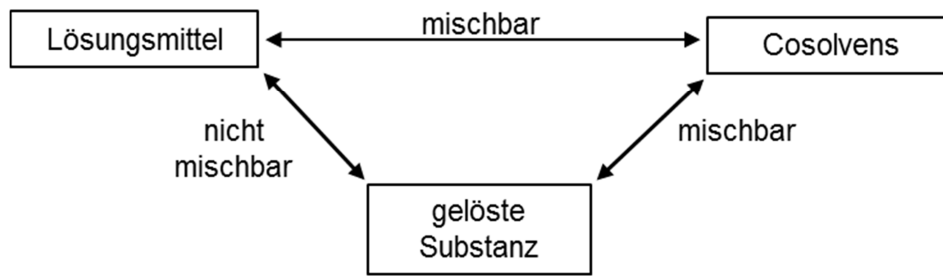


Abbildung 3: Voraussetzungen für das Eintreten einer homogenen flüssig-flüssig Nukleierung.

Ein klassisches System besteht aus einer wässrigen Phase als Lösungsmittel sowie einem Öl als gelöster Substanz in einem Alkohol.⁶⁵ In Abbildung 4 ist der Ablauf des *Ouzo*-Effekts grafisch dargestellt: Vor Eintreten der flüssig-flüssig Nukleierung liegt ein System aus zwei Phasen vor. Die kontinuierliche Phase bildet das Lösungsmittel, die weitere Phase wird durch die Mischung aus Cosolvens und gelöster Substanz gebildet. Da das Cosolvens mit dem Lösungsmittel mischbar ist, diffundieren Cosolvensmoleküle in das Lösungsmittel und ein Teil der Lösungsmittelmoleküle wandert in die Mischphase. Dabei wird nach einiger Zeit die wässrige Phase mit den Molekülen der gelösten Substanz (Öl) übersättigt und es bilden sich monodisperse und wenige Nanometer große Tröpfchen des Öls aus. Weitere Ölmoleküle aus der Umgebung diffundieren in Richtung der Tropfen und vergrößern diese solange bis die Umgebung der gebildeten Tropfen nicht weiter mit Ölmolekülen übersättigt ist. Diese Vorgänge passieren auf der Millisekunden-Skala. Es liegt eine kinetisch stabilisierte Emulsion vor. Die Tropfen können später durch Ostwald-Reifung⁶⁷ weiter wachsen (Sekundenskala).⁶⁵

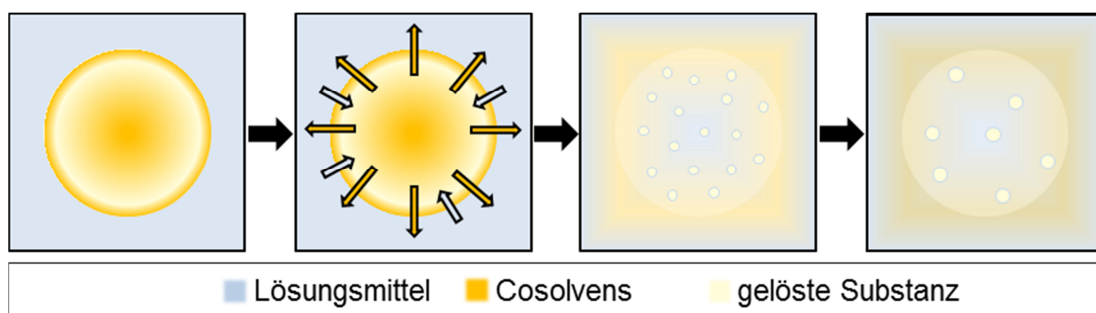


Abbildung 4: Ablauf der homogenen flüssig-flüssig Nukleierung.⁶⁵ Durch Diffusion des Cosolvens in das Lösungsmittel und entgegengesetzter Bewegung der Lösungsmittelmoleküle in die Mischphase aus gelöster Substanz und Cosolvens wird eine Übersättigung erzielt. Als Folge bilden sich monodisperse Tröpfchen der gelösten Substanz die anschließend durch Ostwald-Reifung weiter anwachsen.

2. Theoretische Grundlagen

Die Anzahl gebildeter Tropfen ist an dieser Stelle abhängig von der Menge des verwendeten Lösungsmittels. Der Durchmesser der einzelnen Tropfen ist zum einen über die Temperatur sowie andererseits über das Verhältnis zwischen der gelösten Substanz und dem Cosolvens kontrollierbar.⁶⁶

Natürlich ist der *Ouzo*-Effekt nicht für beliebige Mischungsverhältnisse der drei Komponenten zu beobachten. Vielmehr tritt das Phänomen nur für wenige Zusammensetzungen der drei Komponenten auf.⁶⁶ Die *Ouzo*-Region ist in Abbildung 5 gekennzeichnet. Hier ist der Massenanteil des Cosolvens gegen den Anteil der gelösten Substanz aufgetragen. Die Differenzbeträge entsprechen jeweils dem Massenanteil des zweiten Lösungsmittels. Es zeigt sich, dass die homogene flüssig-flüssig Nukleierung dann auftritt, wenn der Großteil des Systems aus dem zweiten Lösungsmittel besteht. In Abbildung 5 sind außerdem Binodal- und Spinodalkurve ersichtlich. Oberhalb der Binodalkurve liegt ein thermodynamisch stabiles Einphasengebiet vor. Unterhalb der Spinodalkurve liegt eine Zweiphasenregion vor. Zwischen Binodal- und Spinodalkurve befindet sich ein metastabiler Bereich in den auch die *Ouzo*-Region fällt. Die Stabilität wird aufgrund einer kinetischen Stabilisierung aufrecht erhalten.⁶⁶

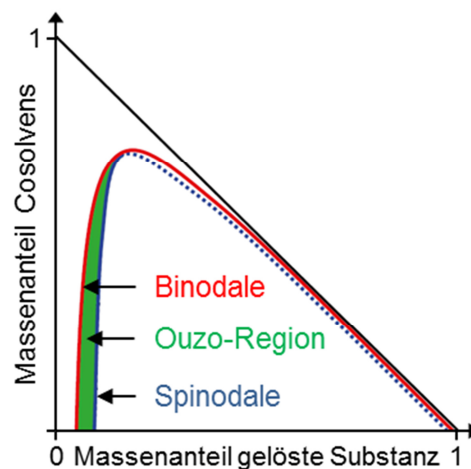


Abbildung 5: Abhängigkeit der *Ouzo*-Region von den Massenanteilen des Cosolvens und der gelösten Substanz. Die *Ouzo*-Region (grün) liegt zwischen der Binodal- (rot) und Spinodalkurve (blau).^{66,68}

Für den Bildungsprozess der Kapselhülle wurden jeweils von Al Khouri Fallouh et al. und Gallardo et al. zwei unterschiedliche Bildungstheorien beschrieben. Nach Gallardo et al.⁶⁹ entsteht beim Mischen zweier Flüssigkeiten wie Wasser und einer Mischung aus Öl und Ethanol eine Strömung der Ethanolmoleküle: In Folge eines Konzentrationsgradienten bewegen sich die löslichen Ethanolmoleküle in Richtung der wässrigen Phase. Dieser Vorgang wird als Primärkonvektion bezeichnet. Bei

2. Theoretische Grundlagen

der Primärkonvektion werden außerdem die im Gemisch aus Öl und Ethanol vorhandenen Monomere mitgerissen und es findet an der Phasengrenzfläche eine Akkumulation bedingt durch die nicht-Löslichkeit der Monomere in der wässrigen Phase statt. Die an der Grenzfläche polymerisierenden Monomere bilden außerdem eine Barriere für weitere Monomere aus, sodass die Polymerketten weiter wachsen können, da eine Abbruchreaktion nur im wässrigen Medium oder an der Grenzfläche möglich ist.

Die an der Grenzfläche befindlichen Monomere oder Oligomere senken gleichzeitig die Grenzflächenspannung aufgrund ihres grenzflächenaktiven Charakters. Dies wiederum löst weitere Turbulenzen aus und wird als Marangoni-Effekt⁷⁰ bezeichnet. Ausgelöst durch die Primärkonvektion tritt also eine Sekundärkonvektion auf. Diese hat zur Folge, dass der sich ausbildende Polymerfilm an der Grenzschicht fragmentiert, wobei je nach Vorhandensein von Öl an der Grenzfläche Nanokapseln oder Nanosphären ausgebildet werden. Unterstützend ist in Abbildung 6 die Bildungstheorie nach Gallardo dargestellt.

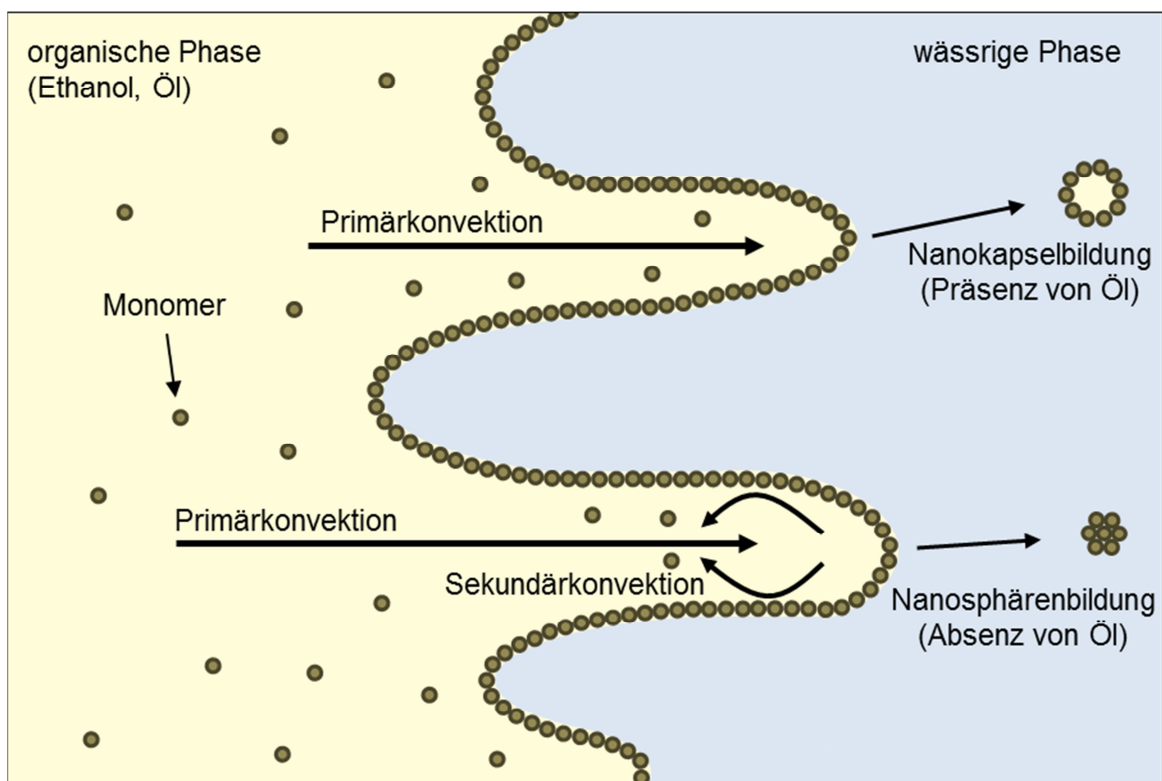


Abbildung 6: Mechanismus der Nanokapsel und –sphärenbildung nach Gallardo et al.⁶⁹ Durch Primär- und Sekundärkonvektion können sich bei Präsenz von Öl Nanokapseln und bei Absenz von Öl Nanosphären in der wässrigen Phase ausbilden.

2. Theoretische Grundlagen

Al Khouri Fallouh⁴⁰ beschreibt eine weitere Bildungstheorie. Nach dieser Hypothese beruht der Mechanismus grundlegend auf der Amphiphilie der verwendeten Alkylcyanoacrylat-Monomere. Diese befinden sich zunächst in einer Lösung von einem Alkohol und einem Öl. Wird diese Mischung zur wässrigen Phase getropft, dann bilden sich augenblicklich dispergierte Tropfen aus der Mischphase im Nanometermaßstab in der wässrigen Phase aus. Die amphiphilen Monomere diffundieren nun an die Grenzfläche zwischen den Tropfen und der kontinuierlichen Phase und polymerisieren dort spontan zum Polyalkylcyanoacrylat.

Stabilisatoren wie Tenside haben keinen Einfluss auf den Mechanismus und verhindern lediglich eine Agglomeration bzw. Aggregation der Nanokapseln. Der Bildungsmechanismus nach Al Khouri Fallouh ist in Abbildung 7 skizziert.

Die beiden oben beschriebenen Bildungstheorien berücksichtigen lediglich die Kapselbildung für ein O/W-Kapselsystem. Eine Theorie für wassergefüllte Nanokapseln wurde bisher nur von Groß-Heitfeld⁴³ vorgeschlagen. Bei dem wassergefüllten Kapseltyp liegen die Monomere vor der anionischen Polymerisation in der organischen kontinuierlichen Phase vor. Wenn bei der Emulsionsbildung das Cosolvens Methanol von der wässrigen in die organische Phase diffundiert, dann können sich bei diesem Diffusionsvorgang die Monomere nicht in Folge einer Strömung an der Grenzfläche anreichern. Der Mechanismus nach Gallardo versagt also an dieser Stelle. Gleichermäßen wird die Theorie von Al Khouri Fallouh unterstützt.

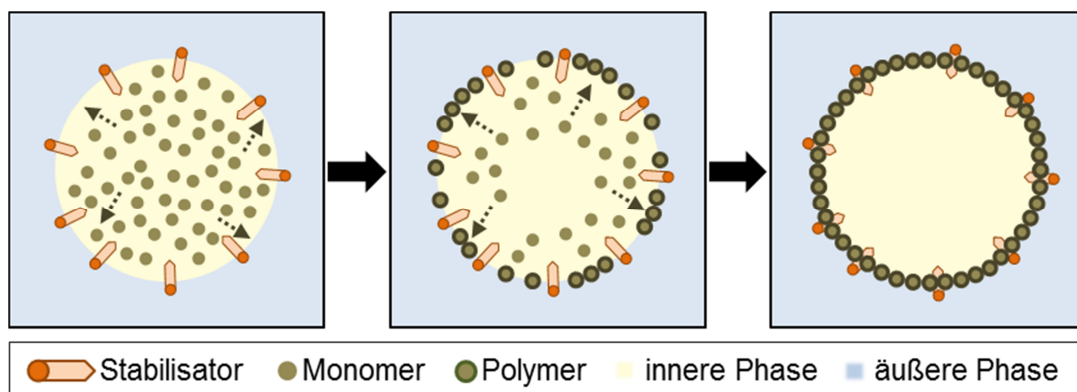


Abbildung 7: Mechanismus der Nanokapselentstehung nach Al Khouri Fallouh et al.⁴⁰ Aufgrund ihres amphiphilen Aufbaus diffundieren die Monomere an die Grenzfläche aus innerer und äußerer Phase, wo unmittelbar die Polymerisation erfolgt.

2.1.4 Stabilisierung

Eine Nanokapseldispersion verhält sich nicht zwangsläufig über einen längeren Zeitraum stabil. Um eine langzeitstabile Dispersion herzustellen ist der Einsatz von Stabilisatoren unerlässlich. Als Stabilisatoren können niedermolekulare Tenside oder verschiedene Blockcopolymeren dienen.

Ausgehend von einer Dispersion können drei verschiedene Phänomene eintreten. Einen Überblick hierzu gibt Abbildung 8. Ausgehend von der kolloidalen Verteilung kann sich ein homogenes System bzw. eine Lösung bilden. Hierfür müssen die kolloidalen Teilchen aufgelöst werden. Ein heterogenes System wird beibehalten, wenn die Dispersion Alterungsprozessen unterliegt. Dabei kommt es zur spontanen Entmischung und es liegen mit der festen Phase und dem Dispergiermittel zwei getrennte Phasen vor.

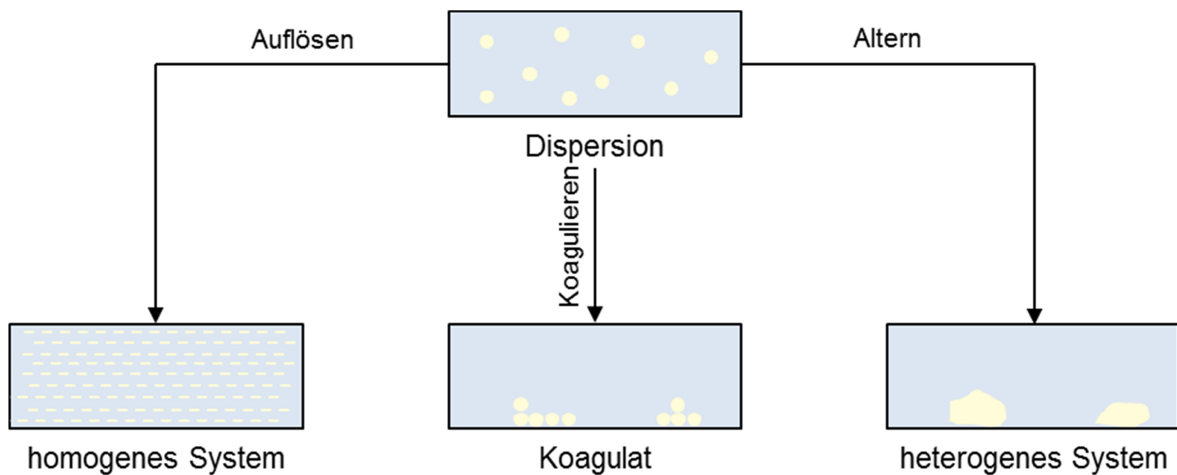


Abbildung 8: Zusammenbruch von Dispersionen durch Auflösen, Koagulieren oder Altern.⁷¹ Nach dem Zusammenbruch liegt ein homogenes System, ein Koagulat oder ein heterogenes System vor.

Der Alterungsprozess tritt ein, da das System bestrebt ist einen stabilen thermodynamischen Zustand zu erreichen. Die Geschwindigkeit der Alterung ist abhängig von der Löslichkeit der dispergierten Phase (c_0), der Viskosität (η) der Grenzflächenspannung σ_{sl} , der Radien unterschiedlich großer kolloidaler Teilchen (r_1 bzw. r_2), dem Diffusionskoeffizienten (D) und der Temperatur (T). Die Abhängigkeiten sind in der folgenden Gleichung dargestellt, dabei bezieht sich die Formel auf die Alterung in einem Rohr mit dem Querschnitt q :^{71,72}

$$\frac{dm}{dt} = \frac{q \cdot D \cdot c_0}{\eta} \left\{ \exp \left[\frac{\sigma_{sl}}{f(r_1) \cdot R \cdot T} \right] - \exp \left[\frac{\sigma_{sl}}{f(r_2) \cdot R \cdot T} \right] \right\} \quad (\text{Gl. 1})$$

Gemäß obiger Gleichung wird klar, dass für ein streng monodisperses System ($r_1=r_2$) keine Alterung auftritt. Weiterhin sind kolloidale Systeme besonders hohen

2. Theoretische Grundlagen

Alterungsgeschwindigkeiten unterlegen, wenn sie einer erhöhten Temperatur unterliegen oder die Löslichkeit der dispergierten Phase groß ist.

Eine weitere Möglichkeit der Zerstörung einer Dispersion bildet die Koagulation. Dies bedeutet, dass die dispergierten Objekte sich durch gegenseitige Stöße zusammenlagern und Agglomerate (reversibler Vorgang) oder Aggregate (irreversibler Vorgang) bilden. Ab einer gewissen Größenordnung, die von diesen Sekundärpartikeln erreicht werden kann, tritt zudem Sinterung ein. Die Wahrscheinlichkeit des Koagulierens wird mit steigender Temperatur erhöht, da auf diese Weise die Brownsche Molekularbewegung⁷³ verstärkt wird und es zu mehr Stößen zwischen den dispergierten Teilchen kommt. Außerdem sind polydisperse Systeme einer höheren Tendenz zur Koagulation unterworfen.

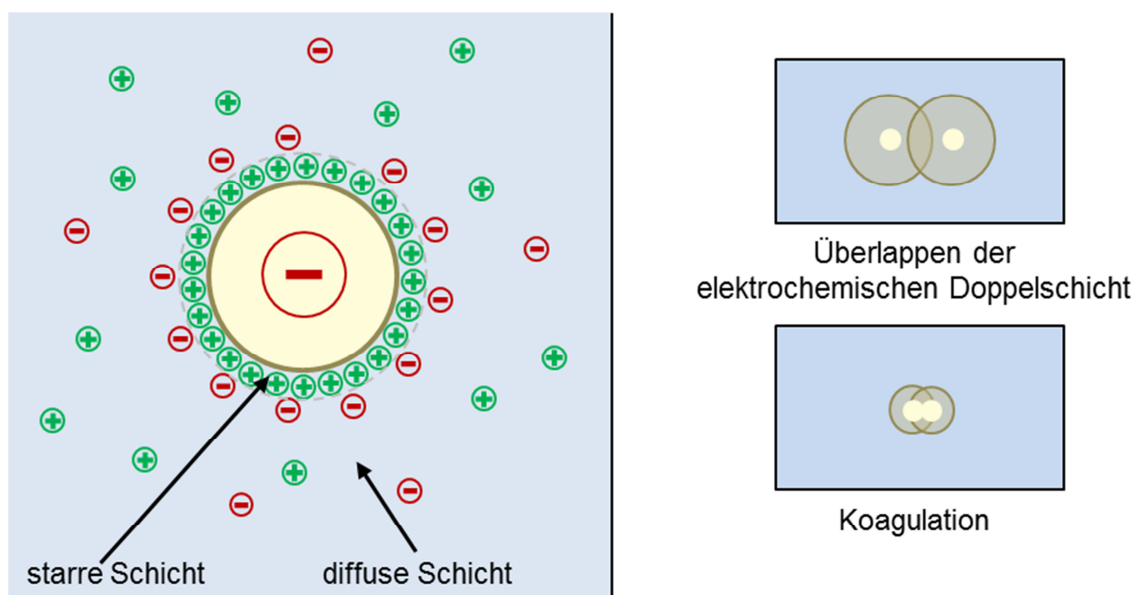


Abbildung 9: Aufbau und stabilisierende Wirkung der elektrochemischen Doppelschicht.⁷¹ Im linken Teil ist die Zusammensetzung der Doppelschicht aus starrer und diffuser Schicht dargestellt. Rechts ist die stabilisierende Wirkung der Doppelschicht skizziert. Bei ausreichender Überlappung kann eine Koagulation verhindert werden.

Um eine Dispersion vor einem Zusammenbruch zu schützen können zwei Methoden der Stabilisierung gewählt werden. Eine Möglichkeit stellt die elektrostatische Stabilisierung dar. Schutz gegen eine Zusammenlagerung bietet die elektrochemische Doppelschicht, welche sich ladungsneutral um den Nanopartikel aufbaut. In der starren Schicht (Helmholtz-Doppelschicht⁷⁴) adsorbieren Ionen mit einer Ladung entgegengesetzt zur Oberflächenladung an den Nanopartikel. Weitere Ionen orientieren sich in einer zweiten Schicht diffus um den Nanopartikel herum (Gouy-Chapman-Doppelschicht^{75,76}). Der Aufbau am Beispiel eines

2. Theoretische Grundlagen

Partikels mit einer negativen Oberflächenladung (links) und die abstoßende Wirkung (rechts) der elektrochemischen Doppelschicht ist Abbildung 9 zu entnehmen. Um eine Abstoßung zu erzielen muss die elektrochemische Doppelschicht eine ausreichende Größe besitzen, damit die Partikel selbst auf Distanz gehalten werden. Ist dies nicht möglich, können die Teilchen koagulieren. Die elektrochemische Doppelschicht lässt sich über die Elektrolytkonzentration in einer Dispersion variieren.

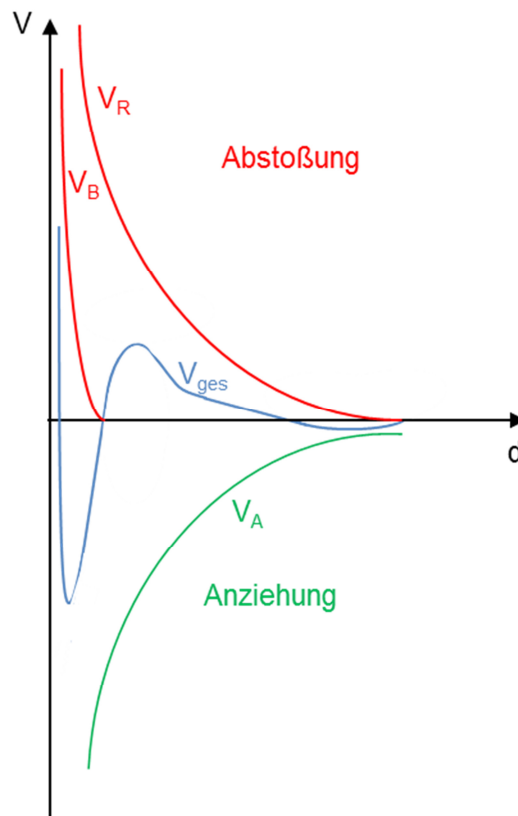


Abbildung 10: Vorherrschende Potentiale zwischen zwei Partikeln in einer Dispersion.⁷¹ Durch Bilden der Summe der Potential-Abstandsfunktionen (V_B : Born-Abstoßung; V_R : elektrostatisches Potential; V_A : van-der-Waals-Potential) wird das Gesamtpotential V_{ges} erhalten.

Die elektrostatische Stabilisierung wurde von Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek in der DLVO-Theorie festgehalten.^{77,78,79} Mittels Potential-Abstandsfunktionen lässt sich zeigen, ob Partikel agglomerieren, aggregieren oder stabil bleiben. Hierzu müssen abstoßende und anziehende Wechselwirkungen in Summe betrachtet werden.

In Abbildung 10 ist eine Potential(V)-Abstands(d)-Funktion aufgeführt. Im Bereich sehr kurzer Distanzen führen Born-Abstoßung (V_B) und elektrostatisches Potential (V_R), hervorgerufen durch die Doppelschicht, zur Abstoßung zweier Partikel voneinander. Im Gegensatz dazu besitzt das van-der-Waals-Potential (V_A) eine

2. Theoretische Grundlagen

attraktive Wirkung. Durch Aufsummieren der drei resultierenden Potential-Abstands-Kurven wird das entsprechende Gesamtpotential (V_{ges}) erhalten. Die zugehörige Kurve zeigt zwei Minima und ein Maximum: Bei der Annäherung zweier kolloidaler Teilchen würde zunächst das erste Minimum erreicht und die Teilchen würden reversibel agglomerieren. Erst nach weiterer Annäherung und Überwindung des Maximums wird das zweite, tieferliegende Minimum erreicht, was zu einer Aggregation der Teilchen führen würde.

Neben der elektrostatischen Stabilisierung ist die sterische Stabilisierung eine zweite Möglichkeit zum Schutz einer Dispersion gegen Koagulation. Für diese Art der Stabilisierung werden den Dispersionen niedermolekulare Tenside oder hochmolekulare Polymere zugesetzt. Diese Moleküle können an den dispergierten Partikeln adsorbieren und sorgen dafür, dass die Partikel samt Adsorptionshüllen nur schwach miteinander überlappen können. Werden hochmolekulare Polymere zur Stabilisierung verwendet, dann gilt es zu berücksichtigen, dass die Polymerkonzentration ausschlaggebend dafür ist, ob die Dispersion durch Zugabe der Polymere stabilisiert oder destabilisiert wird. Abbildung 11 zeigt den Einfluss der Polymerkonzentration auf die Dispersion. Es ist nun offensichtlich, dass die Polymerkonzentration exakt eingestellt werden muss, damit Überbrückungs- und Verminderungsflockung vermieden werden und gezielt eine sterische Stabilisierung erwirkt wird.

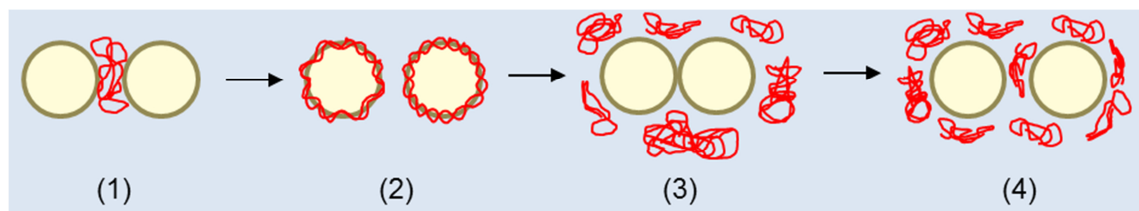


Abbildung 11: Sterische Stabilisierung durch hochmolekulare Polymere (rot): Zunahme der Polymerkonzentration von links nach rechts. Überbrückungsflockung (1), Stabilisierung (2), Verminderungsflockung (3), Verminderungsflockung (4).⁷¹

Die grenzflächenaktiven Tenside besitzen ebenfalls eine stabilisierende Wirkung und können sowohl ionisch als auch nicht-ionisch aufgebaut sein. Die Eigenschaften eines Tensids lassen sich mit Hilfe des HLB-Prinzips (*hydrophilic-lipophilic-balance*) nach Griffin⁸⁰ klassifizieren. Das Prinzip berücksichtigt die Gewichtung zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Teil eines nichtionischen Tensidmoleküls und ordnet die Tenside so einem bestimmten Anwendungsgebiet zu. Generell sind die HLB-Werte Richtgrößen, die sich auf einer willkürlich

2. Theoretische Grundlagen

gesetzten Skala zwischen null und 20 bewegen. Der HLB-Wert berechnet sich nach (Gl. 2):

$$\text{HLB}=20\left(1-\frac{M_l}{M_{\text{ges}}}\right) \quad (\text{Gl. 2})$$

Hier bezeichnet M_{ges} die gesamte Masse und M_l ist der lipophile Anteil des Tensids.

Je nach HLB-Wert lässt sich die Löslichkeit der Tenside voraussagen. Besitzt das Tensid einen HLB-Wert von null bis neun dann löst sich das Tensid vornehmlich in der hydrophoben Flüssigkeit. Für Werte zwischen elf und 20 löst sich das Tensid überwiegend in der hydrophilen Flüssigkeit. Ein HLB-Wert von zehn bedeutet, dass das Tensid gleichermaßen in hydrophiler und hydrophober Phase löslich ist. Für die Anwendung gilt, dass ein W/O-Emulgator einen HLB-Wert von 4-6 aufweisen soll, ein O/W-Emulgator dagegen einen HLB-Wert von 8-18.⁸⁰ Neben dem Konzept von Griffin existieren noch weitere Möglichkeiten ein Tensid nach seiner Eigenschaft zu klassifizieren. Bei der Berechnung nach Davies werden beispielsweise die Polaritäten einzelner funktioneller Gruppen im Tensid exakter in die Berechnung des HLB-Werts einbezogen.⁸¹

2.2 Cyanoacrylate

2.2.1 Allgemeines

Bei Cyanoacrylaten handelt es sich um die Ester der Cyanoacrylsäure. Eine erstmalige Entdeckung gelang Harry Coover als Mitarbeiter der Firma *Eastman Kodak* aus New York während des zweiten Weltkriegs im Rahmen der Erforschung neuer optischer Elemente für Zielfernrohren von Waffen für das Militär.⁸² Da die Ergebnisse nicht zum gewünschten Erfolg führten, rückten die Cyanoacrylate in den Hintergrund und wurden erst 1958 in ihrer auch noch heute gängigen Funktion als Klebstoff in den Handel gebracht.⁸²

2.2.2 Anwendung

Obwohl es nach der Entdeckung der Cyanoacrylate einige Zeit dauerte bis eine erste Anwendung erschlossen wurde, sind Cyanoacrylate heute aus der Klebstoff-

2. Theoretische Grundlagen

industrie nicht mehr wegzudenken. Cyanoacrylate werden als Einkomponenten-Sekundenkleber oder auch *Super Glue*⁸² vertrieben.

In der Medizin werden Cyanoacrylate hauptsächlich als Sprühverband eingesetzt. Aufgrund besserer Hautverträglichkeit wird mittlerweile 2-Octylcyanoacrylat eingesetzt, da die Verträglichkeit mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrests ebenfalls zunimmt.^{83,84} Weiterhin wird die Anwendung von Cyanoacrylaten in vielen anderen Einsatzgebieten wie zum Verkleben von Knochen diskutiert.⁸⁵ Am häufigsten wird in Studien jedoch *n*-Butyl-2-cyanoacrylat verwendet, da dieses einen guten Kompromiss aus Klebevermögen und toxikologischen Aspekten aufweist.^{86,87,88}

Auch in der Forensik werden Cyanoacrylate eingesetzt um frische Fingerabdrücke sichtbar zu machen.⁸⁹

2.2.3 Synthese von Cyanoacrylaten

Eine Methode Alkyl- oder Arylcyanocrylate im industriellen Maßstab herzustellen ist es, die entsprechenden Alkyl- oder Arylcyanacetate katalytisch mit Formaldehyd in einer Knoevenagel-Reaktion umzusetzen und die Cyanoacrylate in einem letzten Schritt durch eine Depolymerisation zu isolieren, nachdem das Lösungsmittel und Wasser zuvor entfernt wurden.⁹⁰

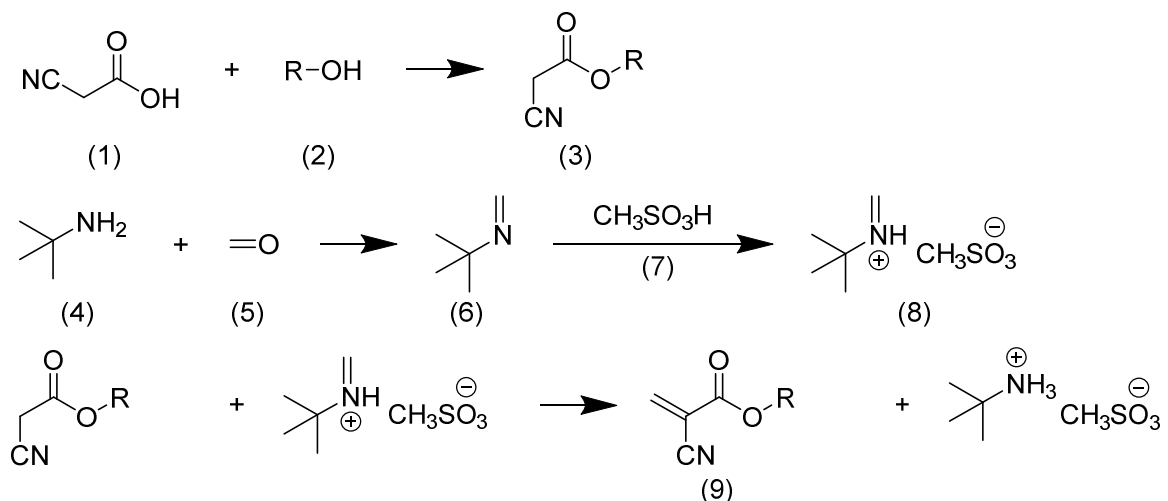


Abbildung 12: Syntheseweg zur Darstellung von Alkylcyanoacrylaten. Im ersten Schritt wird ein Alkylcyanoacetat (3) hergestellt. Parallel wird ein Iminiumsalz dargestellt. Beide Produkte werden in einer Knoevenagel-Reaktion zum Alkylcyanoacrylat umgesetzt.

Im Labormaßstab (Abbildung 12) hat es sich bewährt Alkylcyanoacetate (3) mit einem Iminiumsalz (8) in einer Knoevenagel-Reaktion umzusetzen um das resultierende Alkylcyanoacrylat (9) zu erhalten. Das Iminiumsalz wird vorher aus

2. Theoretische Grundlagen

Methansulfonsäure (7) und einem Imin (6) gewonnen. Das Imin lässt sich aus *tert*-Butylamin (4) und Paraformaldehyd (5) darstellen.

Die für die Reaktion notwendigen Alkylcyanoacetate werden durch Umsetzung von Cyanessigsäure mit diversen primären Alkoholen gewonnen.^{91,92}

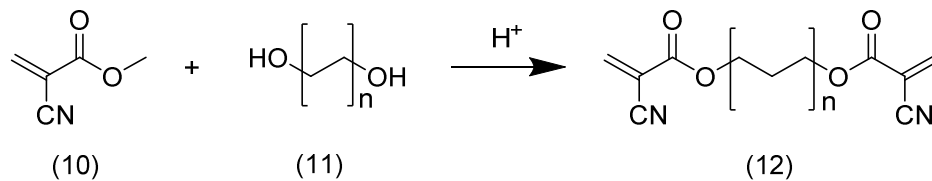


Abbildung 13: Syntheseroute zur Darstellung von bivalenten Alkylcyanoacrylaten aus Methylcyanoacrylat und einem Diol.

Mit dieser Syntheseroute lassen sich lediglich einfache Alkylcyanoacrylate darstellen. Sollen bivalente Cyanoacrylate, die sich als Vernetzer bei einer Polymerisation eignen, hergestellt werden kann die Synthese nach Glolobov⁹³, wie in Abbildung 13 dargestellt, eingesetzt werden. Bei dieser Umesterung wird Methylcyanoacrylat (10) säurekatalysiert mit einem Diol (11) umgesetzt. Die Methode eignet sich zur Synthese langkettiger Alkylcyanoacrylat-Vernetzer (12).

2.2.4 Anionische Polymerisation

Die anionische Polymerisation zählt neben der kationischen Polymerisation zur Klasse der ionischen Polymerisationen. Vorteilhaft für eine anionische Polymerisation sind Monomere mit elektronenziehenden Gruppen wie Nitril- oder Carboxygruppen.⁹⁴ Der Ablauf der Polymerisation lässt sich in drei Teilschritte gliedern: Initiierung, Propagierung und Terminierung.

Im ersten Schritt der Initiierung greift ein Anion (Base) nucleophil am Kohlenstoffatom einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung am Monomer an. Dabei bildet sich ein Carbanion und der zweite Schritt – die Propagierung – wird eingeleitet indem das Carbanion mit einem weiteren Monomer reagiert und so die Polymerkette immer weiter vergrößert wird. Dabei erfolgt ebenfalls ein nucleophiler Angriff an der Doppelbindung eines weiteren Monomers. Eine Terminierung erfolgt bei der anionischen Polymerisation nicht automatisch. Deshalb werden Reagenzien benötigt, die mit den vorliegenden Carbanionen eine Abbruchreaktion herbeiführen können.⁹⁴

2. Theoretische Grundlagen

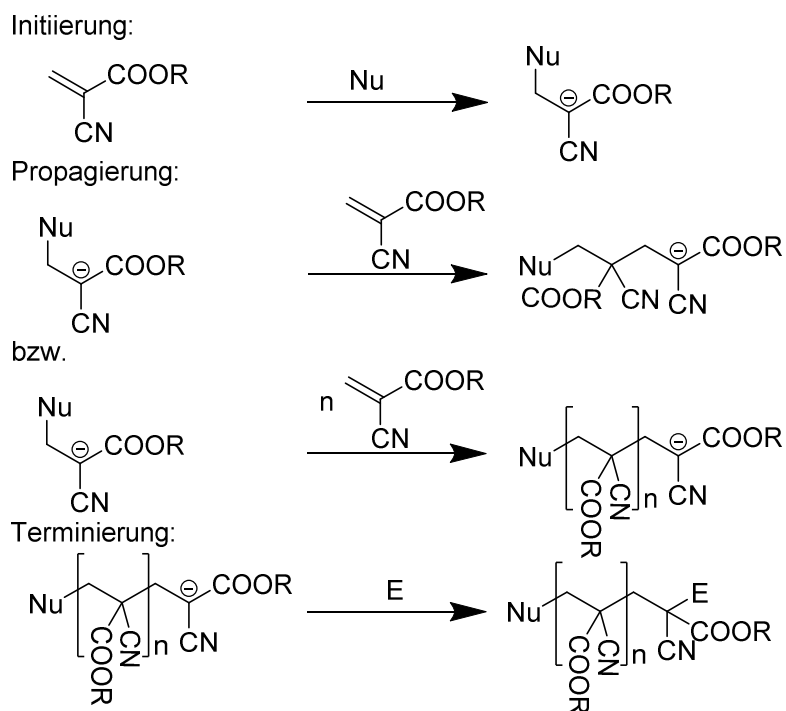


Abbildung 14: Mechanismus der anionischen Polymerisation. Zunächst initiiert ein Nucleophil (Nu) die Polymerisation. Es folgt die Propagierung über weitere Monomere. Durch Reaktion mit einem Elektrophil (E) wird die Polymerisation gestoppt.

Cyanoacrylate polymerisieren bereits bei Kontakt mit Luftfeuchtigkeit. Die durch Autoprotolyse des Wassers entstandenen Hydroxid-Ionen genügen vollkommen um die Polymerisation zu initiieren. Ermöglicht wird dies durch die geringe Elektronendichte der unsubstituierten Kohlenstoffatome an den Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen der Cyanoacrylat-Monomere.⁹⁵

Der Reaktionsmechanismus der anionischen Polymerisation am Beispiel eines Alkylcyanoacrylats ist in Abbildung 14 dargestellt. Dabei ist zunächst der Angriff eines Nucleophils (Nu) am Cyanoacrylat-Monomer aufgeführt, es folgt die Propagierung zum Polyalkylcyanoacrylat und dann zuletzt die Terminierung durch die Reaktion mit einem Elektrophil (E). Dabei kann es sich zum Beispiel um ein Hydroniumion handeln, das ebenfalls aus der Autoprotolyse von Wasser hervorgeht.

2.3 Click-Chemie

2.3.1 Allgemeines

Die Click-Chemie wurde 2001 von Sharpless et al.⁹⁶ eingeführt. Damit eine Reaktion zur Click-Chemie gezählt wird, muss sie einige wesentliche

2. Theoretische Grundlagen

Anforderungen erfüllen: Eine hohe Ausbeute stereospezifischer Produkte bei gleichzeitig milden Reaktionsbedingungen und ungefährlichen Reaktionsteilnehmern sowie Nebenprodukten und einer einfachen Produktisolierung sind hier die bedeutsamsten Kriterien. Dabei unterliegen die Reaktionen einer hohen thermodynamischen Triebkraft von mehr als 20 kcal/mol.⁹⁶ Thiol-En-Reaktionen⁹⁷ sowie auch Diels-Alder-⁹⁸ oder Azid-Nitril-Cycloadditionen⁹⁹ stellen klassische Beispiele als Reaktionen der Click-Chemie dar. Die höchste Bedeutung besitzt allerdings die 1,3-dipolare Cycloaddition nach Huisgen¹⁰⁰. Generell beschreibt diese Cycloaddition eine Umsetzung eines Dipolarophils mit einem 1,3-Dipol. Die kupferkatalysierte Synthese eines [1,2,3]-Triazols aus einem Azid und einem Alkin ist sicher die wichtigste Reaktion dieser Klasse und wird aus diesem Grund im weiteren Verlauf genauer beschrieben.^{101,102}

2.3.2 Anwendung

Das Konzept der Click-Chemie findet in vielen Feldern breite Anwendungsmöglichkeiten. Nicht nur bei der Herstellung neuartiger Polymermaterialien und bei der Funktionalisierung von Nanomaterialien sondern auch in der Biokonjugation und der Medizin wird der einfache Ansatz der Click-Chemie ausgenutzt.^{103,104,105}

Im Bereich der Modifizierung von Polymeren ist es wichtig die Polymere in Lösungsmittelgemischen zu lösen. Auch in diesen heterogenen Reaktionsmedien werden hohe Ausbeuten mittels Click-Chemie erzielt.¹⁰⁵ Besonders im Bereich der Atom Transfer Radikal Polymerisation¹⁰⁶ (ATRP) zeigt die Click-Chemie ihre ganze Vielseitigkeit: Polymere können auf diese Weise seiten- oder endgruppenfunktionalisiert werden.^{107,108} Außerdem kann die Azidfunktion nicht nur vor sondern auch nach der Polymerisation eingeführt werden.¹⁰⁹ Auch im Bereich der Gel-synthese, wo milde Bedingungen erforderlich sind, lassen sich hervorragende Ergebnisse erzielen. An dieser Stelle wird eine ausreichende Vernetzung durch Verwendung bivalenter Azide und Alkine gewährleistet.¹¹⁰ Aus anderen Makromolekülen wie Calixarenen¹¹¹ oder Rotaxanen¹¹² sowie Dendrimeren¹¹³ können cyclische Strukturen aufgebaut werden. Des Weiteren werden Goldnanopartikel¹¹⁴ oder Carbon Nano Tubes¹¹⁵ mit zusätzlichen Oberflächenfunktionalisierungen ausgestattet.

2. Theoretische Grundlagen

Im Bereich der Biokonjugation ist es möglich mittels Click-Chemie Biomoleküle gezielt zu markieren wie zum Beispiel mit dem Anbinden von Rhodaminmolekülen an Oligonucleotiden.¹¹⁶ In der Wirkstoffentwicklung eröffnet die Click-Chemie die Möglichkeit ein direktes Screening aus Reaktionslösungen heraus durchzuführen. Außerdem wurde durch die Ausnutzung der Click-Chemie bereits ein Inhibitor für das Enzym Human α -1,3-Fucosyltransferase entwickelt. Dieses Enzym ist entscheidend für die Glycolysierung in der Biosynthese vieler Saccharide.¹¹⁷

Gerade im medizinischen Anwendungsfeld kann die Nutzung von Kupfersalzen aufgrund deren toxischer Eigenschaften mit großen Gefahren verbunden sein. Deshalb wird auch nach kupferfreien Varianten der Alkin-Azid-Kupplung gesucht. Difluorierte Cyclooctine besitzen eine erhöhte Ringspannung und durch die Verwendung von elektronenziehenden Fluorsubstituenten können ebenfalls schnelle Reaktionskinetiken ohne die Nutzung von Kupfersalzen realisiert werden.¹¹⁸

2.3.3 Alkin-Azid-Kupplung nach Huisgen

Huisgen beschrieb 1967 erstmals die 1,3-dipolare Cycloaddition eines Azids mit einem Alkin.¹¹⁹ Die Katalyse dieser Reaktion durch Zugabe von Kupfer(I) wurde erst 2002 entdeckt.^{101,102} Kupfer(I) kann dabei direkt als Katalysator verwendet werden.¹⁰¹ Außerdem kann die Kupfer(I)-spezies durch Reaktion von elementarem Kupfer mit Kupfer(II) erzeugt werden.¹²⁰ Sehr geläufig ist vor allem die Verwendung von Reduktionsmitteln wie Natriumascorbat um Kupfer(I) *in situ* zu generieren.¹⁰² Der Mechanismus dieser kupferkatalysierten Cycloaddition ist in Abbildung 15 aufgeführt und basiert auf zusätzlich gewonnenen Erkenntnissen von Bock et al.¹²¹. Einige Teilschritte des Mechanismus sind bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt worden. Aktuell wird angenommen, dass der Katalysezyklus durch Koordinierung des ligandenstabilisierten Kupfer-(I)-katalysators an ein terminales Alkin (1) über einen π -Komplex erfolgt. Der Katalysator liegt dabei als Dimer vor. Anschließend wird durch Deprotonierung des Alkins ein σ -Komplex erhalten (3). Zwei Alkine können an den Katalysator koordinieren. Es ist davon auszugehen, dass die verschiedenen Kupferacetylide in einem Gleichgewicht vorliegen (3/4). Am zweiten Metallzentrum kann zudem das Azid koordinieren, sodass ein intramolekularer nucleophiler Angriff des an Elektronendichte

2. Theoretische Grundlagen

verarmten Alkins am Azid erfolgen kann (6). Der so gebildete Achtring reagiert zum Triazol-Kupfer-Derivat (8/9) und durch Protonierung sowie anschließende Dissoziation wird das [1,2,3]-Triazol (10) erhalten.

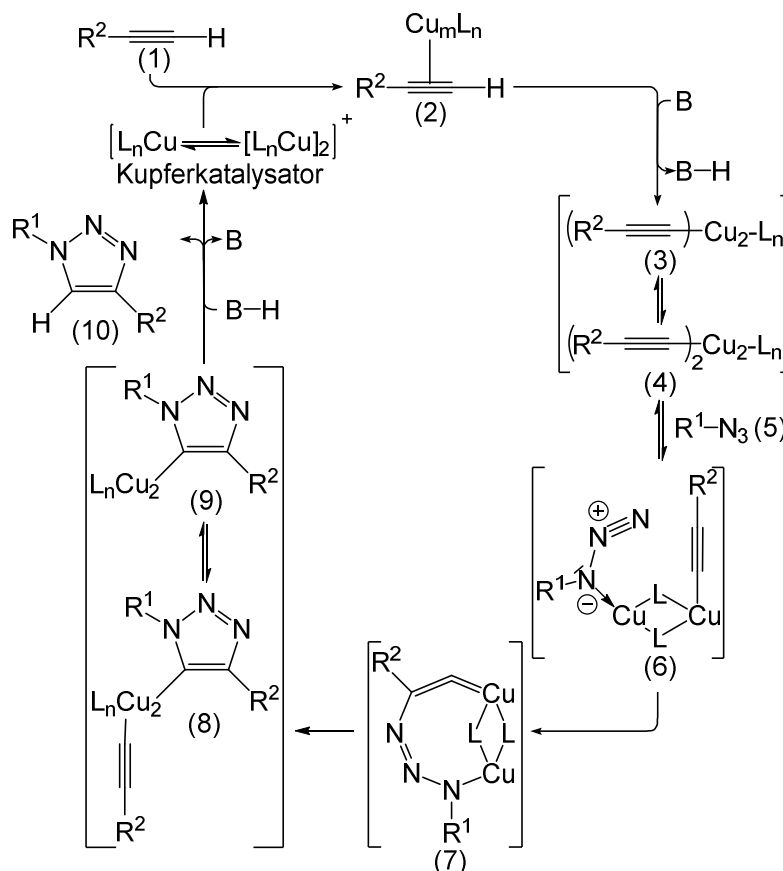


Abbildung 15: Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach Huisgen (mit B: Base und L: Ligand).¹²¹ Zunächst koordiniert der Kupferkatalysator an der Alkinbindung (2). Das Alkin wird deprotoniert (3) und durch zusätzliche Koordinierung des Azids am Katalysatorsystem (6) kann nachfolgend ein intramolekularer Angriff des Alkins am Azid erfolgen (7). Es folgt eine Umsetzung zum Triazol-Kupfer-Derivat (8/9) und durch Protonierung und anschließende Dissoziation wird das [1,2,3]-Triazol (10) erhalten.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition lässt sich auch durch andere Metallkatalysatoren wie Ruthenium katalysieren.¹²² Außerdem besitzen die verwendeten Liganden des Kupferkatalysators einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit.¹²³ Eine weitere Auswirkung auf die Kinetik der Umsetzung hat zudem das Lösungsmittel. Nichtkoordinierende Lösungsmittel sorgen für einen schnelleren Reaktionsablauf als koordinierende Solventien.¹²³

2.4 Diffusion und Teilchenbewegung

2.4.1 Allgemeines

Im Allgemeinen wird zwischen drei verschiedenen Teilchenbewegungsarten unterschieden. Dabei ist es entscheidend, welche Art von Gradient in einem System vorliegt. Bei Vorhandensein eines Temperatur- oder Druckgradienten lassen sich Konvektionsvorgänge beobachten. Ist im System eine Potentialdifferenz vorhanden, dann liegt Teilchentransport durch Migration vor. Die dritte Teilchenbewegungsart ist die Diffusion, welche ein konzentrationsgetriebener Prozess ist.¹²⁴

Im Falle der Diffusion lassen sich Transport- und Selbstdiffusion unterscheiden. Die Transportdiffusion tritt aufgrund eines Konzentrationsgradienten in einem System auf und folgt dem ersten Fickschen Gesetz.^{125,126} Triebkraft des Prozesses ist es die Konzentrationsungleichheit aufzuheben und somit die Entropie im System zu vergrößern. Von einer Selbstdiffusion wird dann gesprochen, wenn kein Konzentrationsgradient im System vorliegt.

2.4.2 Selbstdiffusion / Brownsche Molekularbewegung

In Folge lokaler Dichte- und Konzentrationsunterschiede zeigen ausreichend kleine Teilchen ein zufälliges Bewegungsmuster. Ein kolloidales Teilchen erfährt mit Solvensmolekülen bis zu 10^{21} Stöße pro Sekunde.¹²⁷ Die daraus resultierenden Bewegungen wurden erstmals an Pollen in wässriger Suspension vom Botaniker R. Brown im Jahre 1827 entdeckt.⁷³ Gemäß ihrem Entdecker wird die Selbstdiffusion auch als Brownsche Molekularbewegung bezeichnet. Brown konnte das Phänomen noch nicht entscheidend deuten, sodass es erst A. Einstein^{128,129} und M. von Smoluchovski¹³⁰ unabhängig voneinander gelang die Brownsche Bewegung zu beschreiben. Einstein formulierte eine Beziehung für den Diffusionskoeffizienten D mit der Stokes-Einstein-Gleichung:

$$D = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r_H} \quad (\text{Gl. 3})$$

Dabei ist k die Boltzmannkonstante, T die Temperatur, η die Viskosität und r_H der hydrodynamische Radius eines Teilchens. Das erste Ficksche Gesetz¹²⁵ sowie das Gesetz von Stokes¹³¹ bildeten die Grundlagen zur Herleitung für den Ausdruck des Diffusionskoeffizienten.

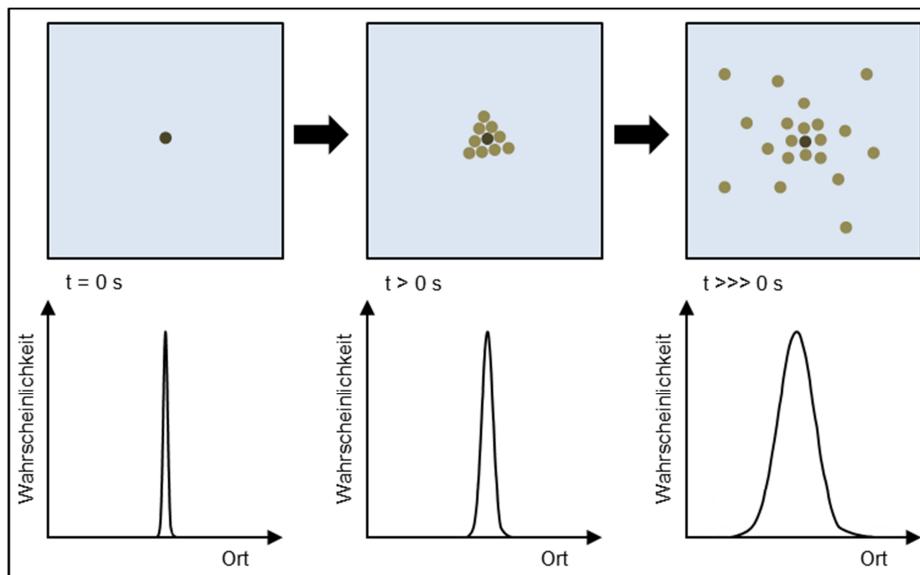


Abbildung 16: Normierte Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Teilchens in Abhängigkeit der Zeit t .¹³² Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit entlang der Orte abseits des Startpunkts vergrößert sich mit zunehmender Zeitdauer.

Die Selbstdiffusion ist ein statistischer Vorgang. Zu einem Zeitpunkt $t=0$ s befindet sich ein Teilchen an einem bekannten Ort. Wird einige Zeit gewartet so kann sich das Teilchen an verschiedene in dieser Zeitspanne erreichbare Orte bewegen. Die zunächst sehr schmale Wahrscheinlichkeitsfunktion verbreitert sich und zeigt ein gaußförmiges Verhalten. Je länger die Wartezeit ist, desto breiter ist die Funktion, die erhalten wird. In Abbildung 16 ist der Prozess grafisch veranschaulicht worden. Es ist zu erkennen, dass sich die Teilchen um den Startpunkt herum ausbreiten und sich gaußförmig um diesen Punkt herum anordnen können. In den Arbeiten von Linders¹³³ und Wohlgemuth¹³² wurde bereits ausführlich auf die genaueren Hintergründe zu dieser Betrachtung eingegangen, sodass hier auf weitere Ausführungen verzichtet wird.

2.4.3 Gehinderte Diffusion

Durch Hindernisse in einem System wie es allgemein Phasengrenzen oder im spezielleren Fall Poren sowie die Wände von Nanokapseln sein können, werden Moleküle in ihrer Diffusion durch Wechselwirkungen verlangsamt und es tritt gehinderte Diffusion auf.¹³⁴ Zur Abgrenzung wird im weiteren Verlauf die hindernisfreie Diffusion als freie Diffusion bezeichnet.

Mit den Hindernissen können in der Nähe befindliche Moleküle auf drei verschiedene Arten wechselwirken: Eine Möglichkeit stellt die Adsorption von Teilchen an

2. Theoretische Grundlagen

einem Hindernis dar: Teilchen werden nach einem Stoß an einer Wand gebunden. Die zweite Variante ist die Reflektion der Teilchen zurück von der Wand, sodass sich das Teilchen nach einem Zusammenstoß stets zurückbewegt. Den dritten Fall bildet die Wechselwirkung mit einer porösen Wand. Hier können die Moleküle sowohl reflektiert als auch adsorbiert werden.^{127,134}

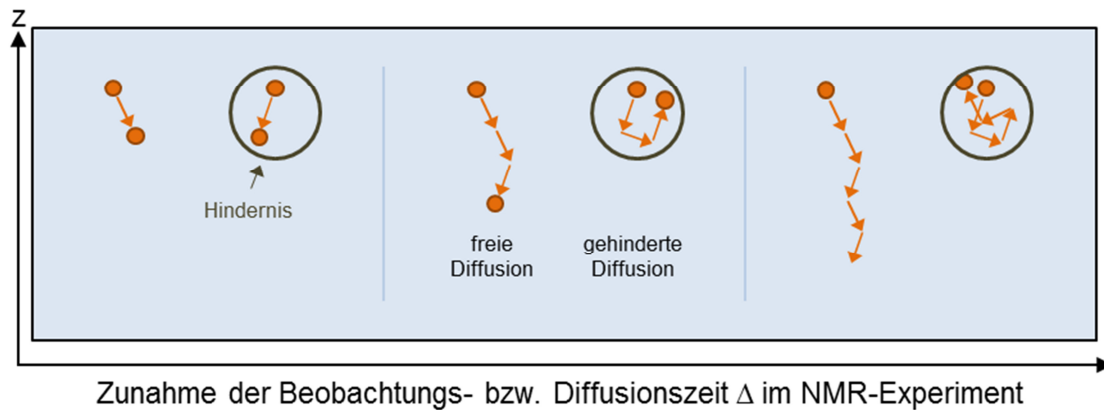


Abbildung 17: Diffusion von Molekülen in Abhängigkeit der Umgebung und unter Variation der Diffusionszeit. Je länger die Diffusionszeit ist, desto größer ist der Unterschied zwischen den mittleren Diffusionswegen der frei und gehindert diffundierenden Molekülen entlang der z-Achse.

Eine Beobachtung von gehinderter Diffusion ist nur dann möglich, wenn ein Teilchen in einem ausreichend langen Diffusionszeitsraum beobachtet wird. Abbildung 17 verdeutlicht den Inhalt dieser Aussage. Ist die Diffusionszeit kurz, dann erreicht das beobachtete Teilchen nicht das Hindernis und unterliegt weiterhin einer freien Diffusion. Erst wenn die Diffusionszeit verlängert wird, kommt es zu einer Interaktion zwischen dem zu beobachtenden Objekt und dem Hindernis, in diesem Beispiel einer Kapselwand. Es ist auch klar zu erkennen, dass ein freies Molekül in diesem Zeitraum eine deutlich längere Strecke zurücklegen kann, wenn lediglich Start- und Endpunkt des Objekts mit einander verglichen werden.

Wird die Diffusionszeit zu lang gewählt, dann kann weiterhin zwischen freier und gehinderter Diffusion unterschieden werden. Alle gehindert diffundierenden Objekte erreichen dann den gleichen Diffusionskoeffizienten. Diese Teilchen weisen im Vergleich mit einem Molekül in freier Lösung einen geringeren Diffusionskoeffizienten auf.

2.5 Kernmagnetische Resonanzspektroskopie mit gepulsten Feldgradienten

2.5.1 Anwendung

Die Kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR, *nuclear magnetic resonance*) wird in ihrer Hauptanwendung zur Strukturaufklärung diverser (organischer) Moleküle genutzt.¹³⁵

Durch Anwendung gepulster Feldgradienten können allerdings auch dynamische Prozesse analysiert werden. Hierzu zählt vor allem die Beobachtung der Selbstdiffusion, welche in vielen verschiedenen Anwendungsgebieten von großer Bedeutung ist. In der Analytik bietet die PFG-NMR eine zerstörungsfreie Möglichkeit der Analyse der Größe und Form von Molekülen, sowie deren Aggregationszustand oder vorliegende Bindungsverhältnisse.¹³⁶ Der letzte Punkt ist entscheidend, wenn Wechselwirkungen zwischen Liganden mit Proteinen untersucht werden sollen.¹³⁷

In der Lebensmittelindustrie wird die PFG-NMR verwendet um die Größe emulgierter Tropfen in Nahrungsmitteln zu bestimmen.¹³⁸ Außerdem erlaubt die Methode die Bestimmung rheologischer Eigenschaften nicht-Newtonscher Flüssigkeiten.¹³⁹

Von besonderer Bedeutung ist außerdem die Beobachtung der Diffusions- und Austauschprozesse von Molekülen in nanoporösen Systemen.¹⁴⁰ Dabei können sowohl Diffusionsvorgänge in anorganischen¹⁴¹ als auch organisch-polymeren Partikeln¹⁴² untersucht werden. Ein klassisches Feld stellt dabei auch die Erforschung von medizinischen Wirkstoffträgern dar.^{28,29,32,143} Hier wird untersucht in welchem Zeitraum ein Wirkstoff aus einem Wirkstoffträger herausdiffundiert und somit im Organismus freigesetzt werden kann. Mittels der nachfolgend beschriebenen Techniken ist es möglich die Austauschprozesse präzise zu beschreiben.

2.5.2 Allgemeines

Zunächst sollte geklärt werden, wie sich Atomkerne in einem statischen Magnetfeld verhalten. Eine wichtige Eigenschaft der Atomkerne ist deren Eigendrehimpuls (Spin) p . Der gequantelte Eigendrehimpuls ist wie folgt definiert:¹⁴⁴

2. Theoretische Grundlagen

$$p = \sqrt{I(I+1)}\hbar \quad (\text{Gl. 4})$$

Es bestehen also Abhängigkeiten von p durch das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum \hbar ($1.05457 \cdot 10^{-34}$ Js)¹²⁶ und durch die Kernspinquantenzahl I . Die Kernspinquantenzahl kann ganz- oder halbzahlige Werte annehmen. Beispiele hierfür sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Zuordnung von häufig genutzten Atomkernen zur Kernspinquantenzahl I .¹⁴⁴

I	Atomkern
0	$^{12}\text{C}, ^{16}\text{O}$
1	$^1\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}$
$\frac{1}{2}$	
1	$^2\text{H}, ^{14}\text{N}$

Jeder Atomkern mit einem Eigendrehimpuls ungleich null ist mittels NMR-Spektroskopie nachweisbar. Dies bedeutet, dass Kerne mit $I=0$ nicht messbar sind. Die restlichen Kerne besitzen ein magnetisches Moment μ .¹⁴⁴

$$\mu = \gamma p \quad (\text{Gl. 5})$$

γ entspricht dem gyromagnetischen Verhältnis, welches kern- und isotopeabhängig ist und über die Nachweisempfindlichkeit der einzelnen Kerne entscheidet.

Werden die Atomkerne nun einer magnetischen Flussdichte B_0 ausgesetzt, so richtet sich der Vektor p an dem magnetischen Feld richtungsgequantelt aus. Die Ausrichtung ist abhängig von der magnetischen Quantenzahl m ($m = -I, I-1, \dots, I$). Das magnetische Moment präzediert kreisförmig (Abbildung 18) mit einer Larmorfrequenz ω_L um den Vektor des Magnetfelds, welches im Folgenden auch gleichzeitig als die z-Achse eines dreidimensionalen Koordinatensystems zu verstehen ist. Für die Larmorfrequenz ω_L gilt:¹⁴⁴

$$\omega_L = -\frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (\text{Gl. 6})$$

In Folge des Zeeman-Effekts¹⁴⁵ wird auch eine Aufspaltung in $(2I+1)$ Energiezustände E erreicht.¹⁴⁴

$$E = -\gamma m \hbar B_0 \quad (\text{Gl. 7})$$

Für den Atomkern ^1H mit $I = \frac{1}{2}$ werden zwei Niveaus erhalten (eine Betrachtung weiterer Atomkerne entfällt an dieser Stelle, da die Untersuchungen dieser Atomkerne nicht Gegenstand der Dissertation sein sollen). Die Aufspaltung in die zwei

2. Theoretische Grundlagen

Niveaus ist in Abbildung 18 dargestellt. Die beiden Niveaus werden entsprechend einer Boltzmann-Verteilung¹²⁶ besetzt:

$$\frac{N_{\beta}}{N_{\alpha}} = \exp\left(\frac{-\Delta E}{k \cdot T}\right) = \exp\left(\frac{-\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{k \cdot T}\right) \quad (\text{Gl. 8})$$

In dieser Gleichung bezeichnet der Index β das energiereichere und der Index α das energieärmere Niveau. k ist die Boltzmannkonstante und T die Temperatur. Die Boltzmann-Verteilung gibt die Aufteilung der parallel ($m=0.5$, energiearm) und antiparallel ($m = -0.5$, energiereich) angeordneten Spins bezüglich des Magnetfelds an. Die parallele Ausrichtung der Spins ist insgesamt leicht favorisiert, sodass die Probe makroskopisch magnetisiert vorliegt und die makroskopische Magnetisierung M_0 in Richtung des Magnetfeldvektors zeigt. Der Überschuss des energieärmeren Niveaus liegt im ppm (*parts per million*, Teile pro Million) Bereich.¹⁴⁴

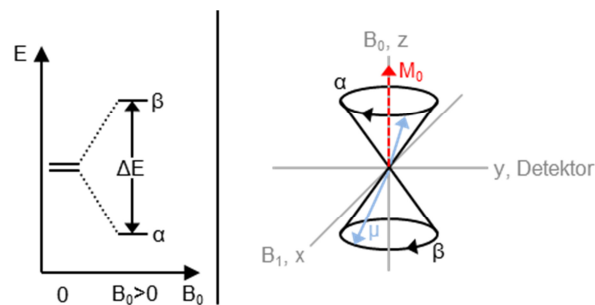


Abbildung 18: Aufspaltung in Energieniveaus α und β mit einem Energieunterschied ΔE (links) und der Doppelpräzessionskegel am Beispiel eines Protons.

Ein Übergang zwischen den beiden Niveaus ist nur dann möglich, wenn die Resonanzbedingung erfüllt ist. Dies bedeutet, dass ein zusätzliches elektromagnetisches Feld B_1 induziert werden muss und dessen Frequenz ν_1 genau der Larmorfrequenz ν_L entspricht. So lassen sich Übergänge anregen, wobei Energieabsorption auftritt, wenn ein Übergang aus einem armen in ein reiches Niveau erfolgt, bzw. eine Energieemission beobachtet wird, wenn ein entgegengesetzter Übergang stattfindet. Da insgesamt mehr Kerne im energiearmen Niveau vorliegen finden statistisch mehr Energieabsorptionen statt.

Die moderne NMR-Spektroskopie arbeitet mit Hochfrequenzpulsen im Mikrosekundenbereich, die gleichzeitig alle Kerne einer Sorte anregen können. Die Pulszeit wird im weiteren Verlauf mit τ_P bezeichnet. Ein Puls enthält dabei allerdings nicht nur die Frequenz ν_1 , sondern auch ein weitläufiges Frequenzband. Die Pulslänge bestimmt dabei die Spektrenbreite. Die Intensität der gemessenen

2. Theoretische Grundlagen

Signale wird in der NMR-Spektroskopie maßgeblich durch den Pulswinkel θ beeinflusst. Dieser ist von der zur entsprechenden Frequenz ω_i gehörenden Amplitude B_{1i} , von dem gyromagnetischen Verhältnis γ und von der Pulslänge τ_P abhängig:¹⁴⁴

$$\theta = \gamma \cdot B_{1i} \cdot \tau_P \quad (\text{Gl. 9})$$

Für $\theta=90^\circ$ wird ein wichtiger Pulswinkel erhalten. Dieser 90° -Puls aus der x-Richtung schiebt die M_z -Magnetisierung mit maximaler Intensität in Richtung der M_y -Magnetisierung.

Wird die Darstellung des Doppelkegels wie in Abbildung 19 vereinfacht und nun die Auswirkung des zusätzlichen B_1 -Felds studiert, ist ersichtlich, dass sich die makroskopische Magnetisierung M_0 bzw. M_z nach Einwirken des Felds B_1 in Richtung der y-Achse verschiebt. Die Magnetisierung wird jetzt aufgrund der Vorzugsrichtung an dieser Stelle mit M_y bezeichnet. Es liegt nun ein messbares Signal für den Empfänger vor, welches für einen 90° -Puls die größte Intensität besitzt.

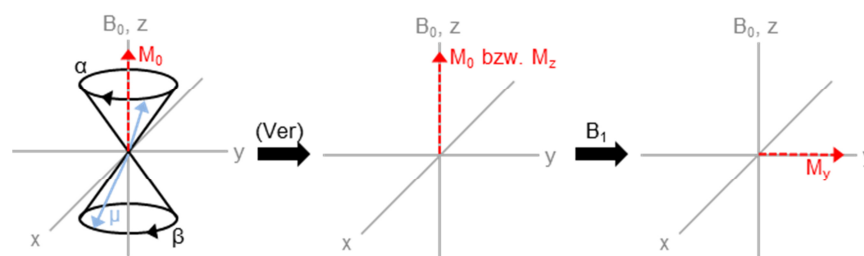


Abbildung 19: Vereinfachung des Doppelkegels (V) und anschließende Auswirkung des zusätzlichen Magnetfelds B_1 auf die Hauptmagnetisierung bei einem 90° -Puls.¹⁴⁴ Der Vektor der Hauptmagnetisierung verschiebt sich von der z-Achse auf die y-Achse.

Nach Abschalten des Pulses zerfällt das makroskopisch messbare Signal, da das System bestrebt ist seinen ursprünglichen Gleichgewichtszustand zu erreichen. Dies kann insgesamt auf zwei Arten erfolgen: Ein Signalzerfall wird durch die longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) T_1 bewirkt. Die zweite Zerfallsart ist die transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) T_2 . Die T_2 -Relaxation (Abbildung 20) resultiert aus der Rotation der Kernspins mit ω_L in der x,y-Ebene um die z-Achse. Bei diesem Zerfall von M_y handelt es sich um eine exponentielle Abnahme der Signalintensität.

2. Theoretische Grundlagen

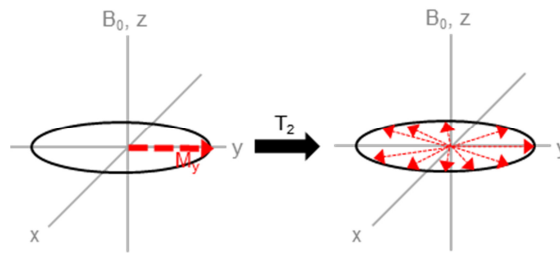


Abbildung 20: Auffächerung von M_y in der x,y-Ebene durch T_2 -Relaxation.¹⁴⁴

Die T_1 -Relaxation (Abbildung 21) ist der Prozess, bei dem die zuvor erzwungene Änderung von der Gleichgewichtsmagnetisierung M_z hin zur Magnetisierung in y-Richtung wieder aufgehoben wird. Die Rückkehr in den Gleichgewichtszustand erfolgt ebenfalls mit einer exponentiellen Abnahme der Signalintensität.

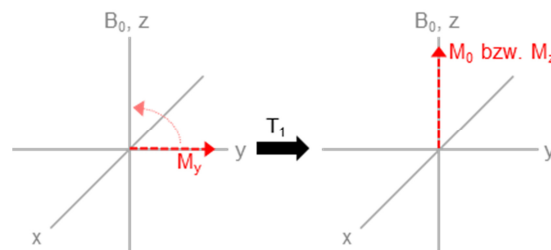


Abbildung 21: Rückkehr von M_y zu M_z durch T_1 -Relaxation.

Der Empfänger des NMR-Spektrometers detektiert das Signal in Form eines freien Induktionsabfalls (FID, *free induction decay*). Dem FID kann die Larmorfrequenz ω_L entnommen werden. Die Dämpfungsfunktion gibt die verschiedenen Relaxationseinflüsse wieder. Mittels Fourier-Transformation¹⁴⁶ kann aus dem FID-Signal ein Frequenzsignal erhalten werden. Der Prozess ist in Abbildung 22 veranschaulicht. Die nach der Fourier-Transformation erhaltenen Signale bestehen häufig aus Absorptions- und Dispersionsanteilen. Letztere unerwünschte Anteile werden durch eine Phasenkorrektur entfernt.

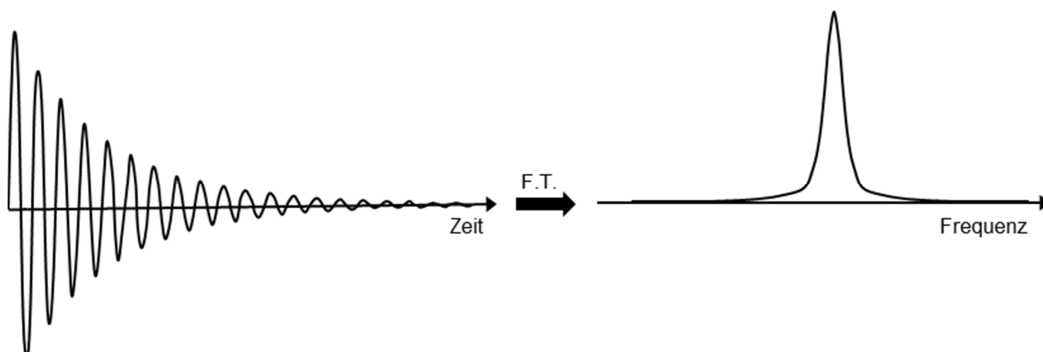


Abbildung 22: Fourier-Transformation (F.T.) des FID zu einer Lorentz-Kurve.¹⁴⁷

2. Theoretische Grundlagen

In diamagnetischen Kernen ist das real vorhandene Magnetfeld immer kleiner als das zunächst angelegte Magnetfeld. Die Abschirmung variiert mit der Umgebung der Kerne und damit unterscheidet sich auch die entsprechende Larmorfrequenz. Die Abschirmung auf der Frequenz-Skala nimmt von links nach rechts zu. Um ein Signal eindeutig auf der Frequenz-Skala zuordnen zu können, ist es notwendig eine Referenzskala einzuführen. Als Resultat wird die chemische Verschiebung δ erhalten und es resultiert ein referenziertes NMR-Spektrum:¹⁴⁷

$$\delta [\text{ppm}] = 10^6 \frac{U_{\text{Substanz}} - U_{\text{Referenz}}}{U_{\text{Referenz}}} \quad (\text{Gl. 10})$$

Hier ist U_{Substanz} die Frequenz der zu messenden Substanz und U_{Referenz} die Frequenz der Referenzsubstanz. Die chemische Verschiebung wird in ppm angegeben.

Nicht immer wird im NMR-Spektrum wie in Abbildung 22 ein Signal mit der Aufspaltung eines Singulets erwartet. Durch indirekte Spin-Spin-Kopplung, also Kopplung von benachbarten Kernen miteinander, wirkt ein schwächeres oder stärkeres effektives Feld, weil die Kerne indirekt magnetisch miteinander wechselwirken. Hieraus resultiert eine Änderung in der Larmorfrequenz. Es entstehen charakteristische Aufspaltungsmuster. Die Aufspaltung bzw. Multiplizität M ist dabei abhängig von der Anzahl der koppelnden Kerne n . Weiterhin muss berücksichtigt werden, ob die Kerne äquivalent oder nicht-äquivalent zueinander sind. Für Protonensignale gilt:¹⁴⁴

$$M = n + 1 \quad (\text{Gl. 11})$$

Die Aufteilung der Signalintensitäten innerhalb eines aufgespaltenen Signals kann mit Hilfe des Pascalschen Zahlendreiecks bestimmt werden.

Die Intensität der einzelnen Multipletts ist proportional zu der Anzahl der magnetisch äquivalenten Protonen, die zu diesem Signal gehören.

2.5.3 Pulsed Field Gradient Stimulated Echo

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie, welche zusätzlich gepulste Feldgradienten nutzt, ist es möglich Diffusionskoeffizienten einzelner Moleküle zu bestimmen.¹⁴⁸

Ausgenutzt wird dabei der Verlust an Signalintensität im gemessenen FID in einer bestimmten Pulsfolge. Dieser ergibt sich durch die Selbstdiffusion der beobachteten Moleküle in einem definierten Diffusionszeitraum.

2. Theoretische Grundlagen

Echo-NMR-Experimente und die dazugehörigen Pulsfolgen sind von zentraler Bedeutung zur Beobachtung von Teilchenbewegung. Diese Experimente lassen sich in zwei Unterexperimente aufteilen. Das Hahn Echo Experiment eignet sich nur für sehr kurze Beobachtungszeiträume im unteren Milisekundenbereich, da die T_2 -Relaxation während des Experiments zu einem hohen Signalverlust führt.¹⁴⁹ Eine weitere Variante stellt daher das Stimulated Echo Experiment dar, welches auch die Nutzung längerer Beobachtungszeiträume ermöglicht.^{149,150,151} Durch gezieltes Unterdrücken der T_2 -Relaxation limitiert hier die T_1 -Relaxation die Beobachtungszeit, sodass Beobachtungszeiten im mittleren dreistelligen Milisekundenbereich ermöglicht werden können. Da in dieser Arbeit ausschließlich das Stimulated Echo Experiment zur Anwendung kommt, wird auf eine detaillierte Beschreibung des Hahn Echo Experiments verzichtet.

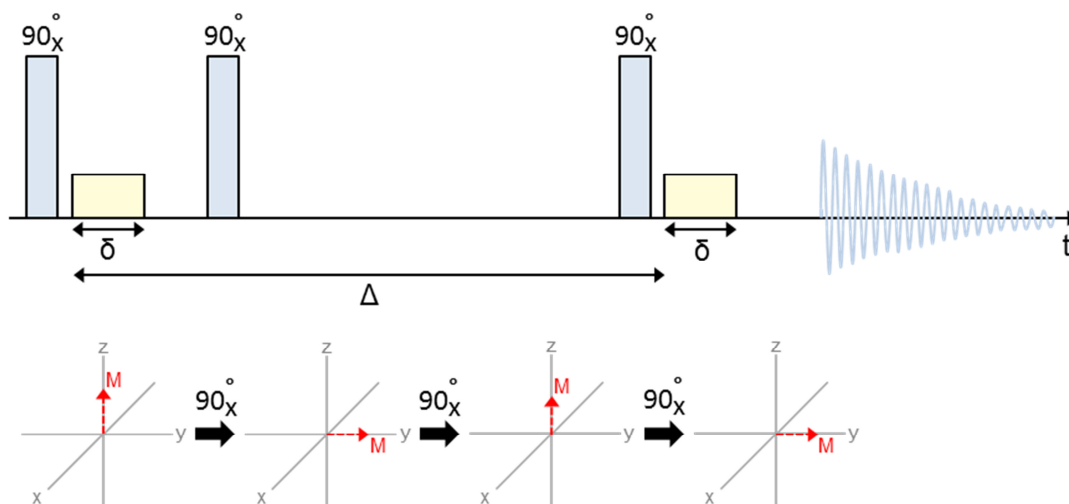


Abbildung 23: Pulsfolge eines Stimulated Echo Experiments und Auswirkung auf die Gesamtmagnetisierung.^{150,151} Es werden drei 90° -Radiofrequenzpulse in x-Richtung (blau) sowie zwei Gradientenpulse (gelb) verwendet. δ beschreibt die Pulsdauer des Gradientenpulses und Δ ist die Wartezeit zwischen den zwei Gradientenpulsen.

Die Pulsfolge des Stimulated Echo Experiments ist in Abbildung 23 dargestellt. Wie zu erkennen ist, werden insgesamt drei 90° -Radiofrequenzpulse (blau) verwendet. Nach dem ersten und dem dritten Puls folgt je ein Gradientenpuls (gelb). δ beschreibt die Dauer des Gradientenpulses und Δ ist der Beobachtungszeitraum der auch als Diffusionszeit bezeichnet wird.

Durch die Gradientenpulse mit der Gradientenstärke G wird das statische Magnetfeld B_0 entlang der z-Achse linear abgeschwächt oder verstärkt, sodass ortsabhängig während der Pulsdauer unterschiedlich starke Magnetfelder $B(z)$ wirken.^{151,152,153}

2. Theoretische Grundlagen

$$B(z)=B_0+Gz \quad (\text{Gl. 12})$$

Hieraus resultiert, dass sich auch die jeweilige Larmorfrequenz $\omega(z)$ der Kernspins in Abhängigkeit der z-Koordinate verändert und die Kernspins so entlang der z-Achse variable Phasensprünge erfahren und somit räumlich zugeordnet werden können.

$$\omega(z)=-\gamma \cdot B(z) \quad (\text{Gl. 13})$$

Wirkt nun der erste 90° -Puls auf das Spinsystem so verlagert sich wie in einem einfachen Experiment die Magnetisierung von der z-Achse in die x,y-Ebene. Nach einer Zeit t_1 wird der erste Gradientenpuls der Zeitdauer δ und der Stärke G eingestrahlt. Dabei verändern sich wie oben beschrieben die Larmorfrequenzen mit einer Phasenverschiebung $\Phi(z)$:

$$\Phi(z)=\gamma \cdot \delta \cdot G \cdot z \quad (\text{Gl. 14})$$

Die Phasenverschiebung durch die Gradienteneinwirkung ist in Abbildung 24 skizziert. Zeigen im homogenen Magnetfeld alle Kernspins die gleiche Phase, so verändert sich die Phase entlang der z-Achse durch das unterschiedliche Magnetfeld.

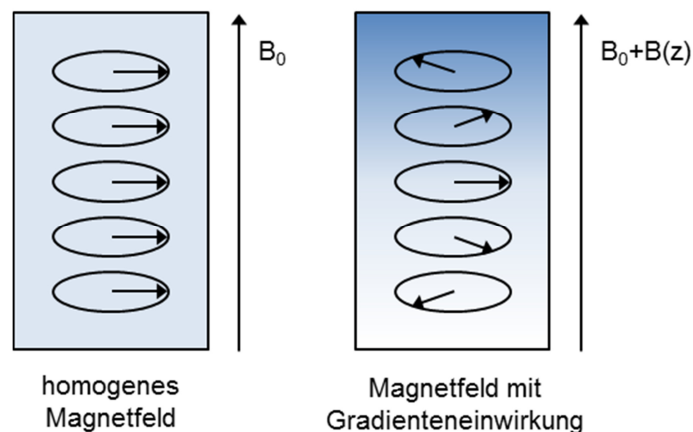


Abbildung 24: Phasenverschiebung durch die Gradienteneinwirkung entlang der z-Achse.

Nach dem Gradientenpuls folgt ein zweiter 90° -Puls. Durch diesen Puls wird die Gesamtmagnetisierung wieder von der x,y-Ebene zurück in z-Richtung verschoben. Unmittelbar nach diesem Puls wird die T_2 -Relaxation verhindert, da so keine Auffächerung in der x,y-Ebene erfolgen kann. Der T_1 -Relaxationsprozess hat weiterhin eine Auswirkung auf die Signalintensität, sodass die Beobachtungszeit passend zur Relaxationszeit gewählt werden muss.¹⁵¹

Der dritte 90° -Puls verschiebt als letztes die Gesamtmagnetisierung wieder in die x,y-Ebene. Es folgt der zweite Gradientenpuls, welcher die während des ersten

2. Theoretische Grundlagen

der beiden Gradientenpulse auftauchenden Phasensprünge wieder refokussiert. Anschließend beginnt nach der ersten Hälfte der Echozeit die Akquisition des Signals.¹⁵¹

Das Besondere an dieser Pulsfolge ist, dass zwischen den verschiedenen beweglichen Molekülen im System unterschieden und je nach Abnahme der Signalintensitäten verschiedene Diffusionskoeffizienten bestimmt werden können. Am besten lässt sich dies am Beispiel eines unbeweglichen sowie eines mobilen Moleküls im Vergleich veranschaulichen. Hierzu ist es notwendig, die Phasenverschiebungen der Kernspins nach dem ersten Gradientenpuls sowie nach der Diffusionszeit zu vergleichen. Ein solcher Vergleich ist in Abbildung 25 dargestellt. In einem statischen System bewegen sich die Moleküle nicht und nach der Diffusionszeit wird lediglich eine gespiegelte Phase erhalten. Dies hat zur Folge, dass auch die Phase nach dem zweiten Gradientenpuls gespiegelt zur ursprünglichen Phase gebündelt auf der y-Achse vorliegt.

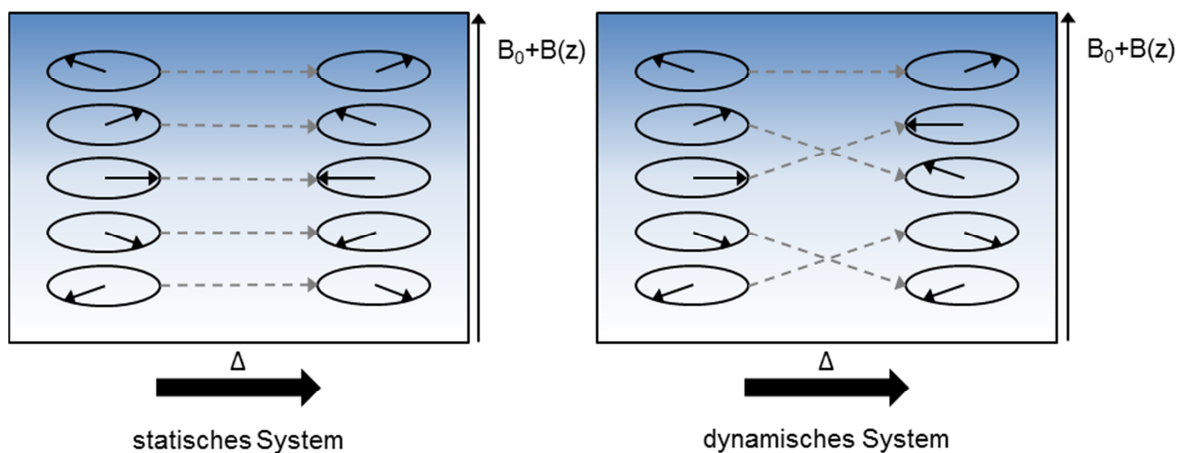


Abbildung 25: Vergleich der Phasen einiger Kernspins unmittelbar nach dem Gradientenpuls sowie nach der Diffusionszeit für ein statisches (links) und ein dynamisches (rechts) System.¹⁵²

In einem dynamischen System, in dem sich Moleküle durch Diffusion bewegen können, ist dies nicht der Fall. Abbildung 25 zeigt, dass sich die Phasenwinkel durch die Bewegungen der Moleküle komplett verändern können. Nach dem zweiten Gradientenpuls würden die Kernspins mit veränderter z-Position nicht mehr refokussieren, was dann mit einem Verlust an Signalintensität einhergeht. Je beweglicher die Moleküle sind und je häufiger Plätze entlang der z-Achse getauscht werden, desto höher ist der Verlust an Signalintensität. Durch Wahl eines stärkeren Gradienten oder einer längeren Gradientenpulsdauer ist es möglich die Ortskodierung entlang der z-Achse in immer feinere Abschnitte zu

2. Theoretische Grundlagen

unterteilen, sodass auch langsame Diffusionsbewegungen der Moleküle erfasst werden können.

Um den Diffusionskoeffizienten der zu beobachtenden Moleküle zu bestimmen, müssen solche Spins betrachtet werden, die sich während der Diffusionszeit Δ entlang der z-Achse verschoben haben. Für diese Spins N gilt:^{154,155}

$$N(\Delta, z) = \frac{N_0}{\sqrt{4 \cdot \pi \cdot D \cdot \Delta}} \exp\left(-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot \Delta}\right) \quad (\text{Gl. 15})$$

In obiger Gleichung bezeichnet N_0 die Gesamtzahl aller Spins im System und D ist der Diffusionskoeffizient der beobachteten Teilchen. z ist die Strecke, die entlang der z-Achse zurückgelegt wird.

Unter Berücksichtigung der Veränderung des Phasenwinkels (Gl. 14) und der Teilchenzahl ergibt sich die Signalintensität I:

$$I(\Phi, z) = N(\Delta, z) \cdot \cos(\Phi) \quad (\text{Gl. 16})$$

Nach Einsetzen und anschließender Integration über die gesamte z-Koordinate wird Gl. 17 erhalten:

$$I(\delta, G, \Delta) = N_0 \cdot \exp(-\gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot G^2 \cdot D \cdot \Delta) \quad (\text{Gl. 17})$$

Diese Gleichung ist gültig, wenn im Vergleich zur Gradientenpulsdauer eine sehr große Diffusionszeit verwendet wird. Soll die Diffusionszeit kleiner gewählt werden, dann muss obige Gleichung abgewandelt werden und es gilt in diesem Fall:¹⁵⁴

$$I(\delta, G, \Delta) = N_0 \cdot \exp\left(-\gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot G^2 \cdot D \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)\right) \quad (\text{Gl. 18})$$

Durch Berücksichtigung, dass I_0 die Intensität für die Gesamtzahl der Spins ist, lässt sich Gl. 18 vereinfachen:

$$\frac{I}{I_0} = \exp\left(-\gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot G^2 \cdot D \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)\right) \quad (\text{Gl. 19})$$

Wird das Intensitätsverhältnis gegen das Produkt $-\gamma^2 \delta^2 G^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)$ aufgetragen, so wird eine exponentielle Zerfallskurve erhalten. Durch Anwendung des natürlichen Logarithmus ergibt sich eine linearisierte Form von Gl. 19:

$$\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot G^2 \cdot D \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \quad (\text{Gl. 20})$$

In dieser Gleichung sind die Gradientenpulsdauer, die Diffusionszeit und das gyromagnetische Verhältnis fest und die Gradientenstärke wird variiert. Als Steigung dieser linearen Funktion wird der negative Diffusionskoeffizient erhalten.

2. Theoretische Grundlagen

Eine mögliche Auftragung des logarithmierten Verhältnisses der Signalintensitäten gegen das Produkt aus den Konstanten und der Gradientenstärke ist in Abbildung 26 dargestellt.

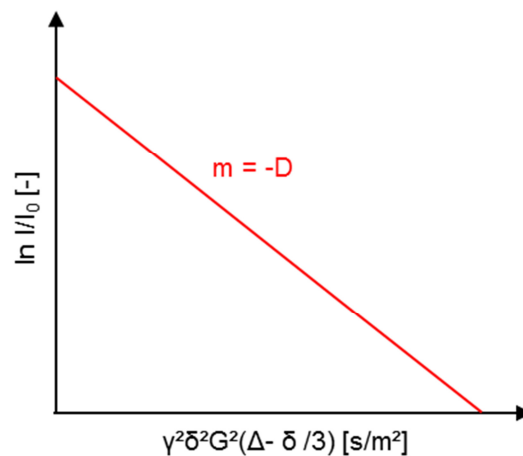


Abbildung 26: Zerfallskurve für eine freie Diffusion im PFG STE Experiment: Die Steigung m entspricht dem negativen Diffusionskoeffizienten.

2.5.4 Freie und gehinderte Diffusion

Mittels des oben beschriebenen Experiments kann zwischen freier und gehinderter Diffusion unterschieden werden. Eine wichtige Erkenntnis ist die, dass Moleküle, die gehindert diffundieren im gleichen Zeitraum eine viel kürzere zu beobachtende Wegstrecke zurücklegen. Dies ist in Abbildung 17 im Kapitel 2.4.3 zuvor dargestellt worden. Auch wurden hier die Unterschiede zwischen freier und gehinderter Diffusion erläutert.

Es ist also offensichtlich, dass die Signalintensität mit zunehmender Gradientenstärke abnehmen muss. Dies gilt in einem System mit freien und gehinderten Domänen für beide Bereiche. Ein stärkerer eingestrahelter Gradient bedeutet, dass die Ortsauflösung entlang der z -Achse zunimmt (Abbildung 27, gestrichelte Segmente) und bei diffundieren Molekülen immer weniger Moleküle die gleiche Phasenverschiebung nach einer Diffusionszeit Δ besitzen. Die resultierende Zerfallskurve ist in Abbildung 27 dargestellt.

Zur Aufnahme einer solchen Zerfallskurve ist es notwendig, dass sich die zu messenden Moleküle mit ihrer Umgebung im Gleichgewicht befinden. Es ist in diesem Fall eine Zerfallskurve zu erkennen (grau, durchgezogene Linie), welche sich durch Zuhilfenahme von zwei verschiedenen Steigungen m_1 und m_2 (gestrichelte Linien) beschreiben lassen kann.

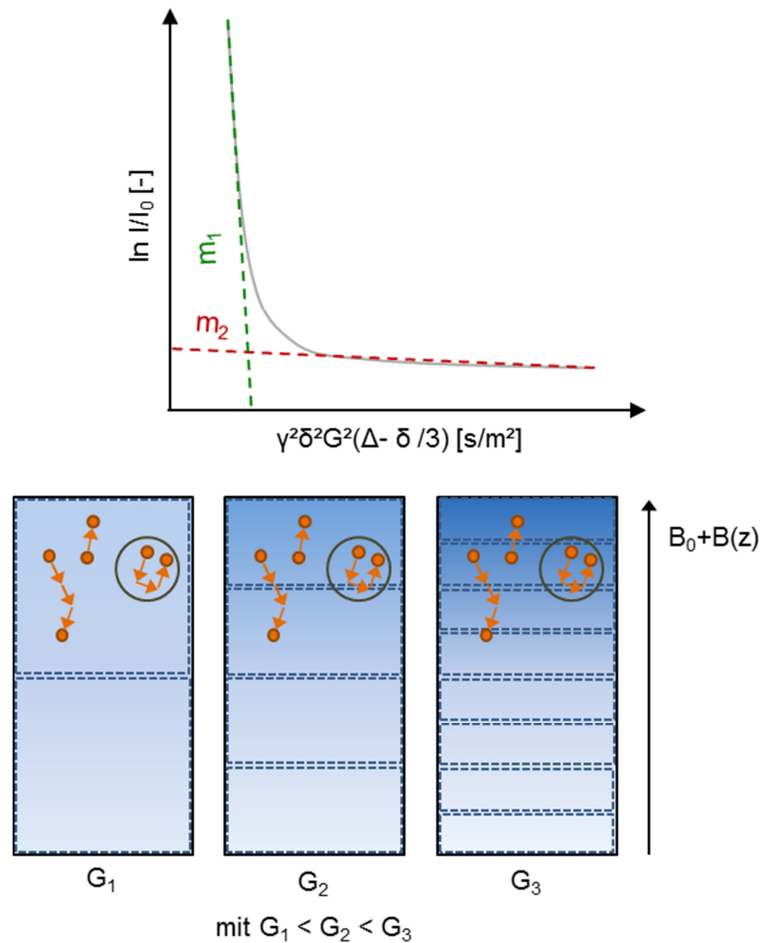


Abbildung 27: Zerfallskurve: Unterscheidung zwischen freier (m_1) und gehinderter (m_2) Diffusion (oben) sowie Einfluss der Gradientenstärke auf die Signalintensität (unten).

Aus der Steigung m_1 kann dabei annähernd der Diffusionskoeffizient der freien Domänen bestimmt werden. Die freien Moleküle diffundieren deutlich schneller als die gehinderten Moleküle und erreichen deshalb schon bei kleinen Gradientenstärken einen ausreichenden Magnetisierungszerfall, sodass sie nicht mehr zur Signalintensität beitragen können. Die Signalintensität wird nun von den Signalen der gehindert diffundierenden Moleküle dominiert. Der Anteil gehindert diffundierender Moleküle wird durch die Steigung m_2 beschrieben. Es ist zu erkennen, dass $m_2 \ll m_1$ ist. Grund hierfür ist, dass der Diffusionskoeffizient für die gehinderte Diffusion deutlich geringere Werte annehmen kann. Wird der Bereich der gehinderten Diffusion mit einer linearen Funktion mit der Steigung m_2 beschrieben, so kann der Schnittpunkt mit der y-Achse und somit der Anteil gehindert diffundierender Moleküle p_b ermittelt werden. Zur ausreichenden Unterscheidung der zwei Domänen sollte der freie Diffusionskoeffizient einen um mindestens 100-mal größeren Wert als der gehinderte Diffusionskoeffizient annehmen.

2.5.5 Beobachtung von Austauschphänomenen im Gleichgewicht

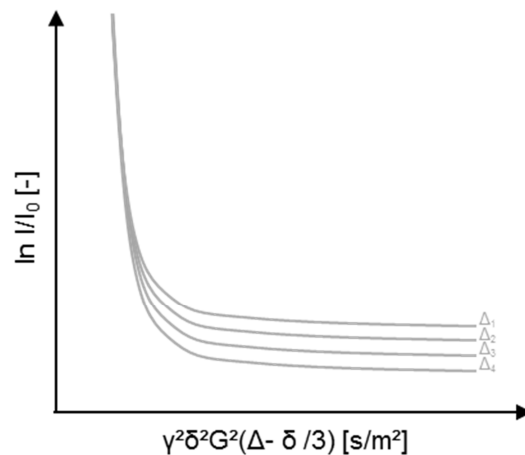


Abbildung 28: Stejskal-Tanner-Auftragung^{156,157}: Die Variation der Diffusionszeit führt zu verschiedenen Zerfallskurven, die entlang der y-Achse versetzt sind.

Um dynamische Prozesse wie den Austausch von Molekülen durch eine Kapselmembran im Gleichgewicht zu studieren, bedarf es der Aufnahme von mindestens zwei Zerfallskurven. Hierbei muss die Diffusionszeit Δ variiert werden. Als Resultat werden entlang der y-Achse verschobene Zerfallskurven erhalten. Ein Beispiel hierfür ist in Abbildung 28 aufgezeigt. Um den Austauschprozess zu untersuchen und die mittlere Austauschzeit sowie den freien und den gehinderten Diffusionskoeffizienten als auch den Anteil gehindert diffundierender Moleküle zu bestimmen, wird der Ansatz nach Kärger verwendet.^{158,159,29,160} Nach dieser Theorie lassen sich mehrere Zerfallskurven simultan auswerten. Die Auswertung geschieht unter der Annahme, dass für die freie und die gehinderte Domäne nur geringe Abweichungen für die T_1 - und T_2 -Relaxation vorliegen dürfen. Außerdem wird der Einfluss von Spindiffusion auf das Experiment vernachlässigt. Unter diesen Voraussetzungen lässt sich Gl. 21 formulieren:

$$\frac{I}{I_0} = P'_a \cdot \exp(-k'_a \cdot \Delta) + P'_b \cdot \exp(-k'_b \cdot \Delta) \tag{Gl. 21}$$

Die unbekannt Parameter dieser Gleichung lassen sich wie folgt definieren:

$$k'_a = C_1 - C_2 \tag{Gl. 22}$$

$$k'_b = C_1 - C_2 \tag{Gl. 23}$$

$$P'_a = \frac{1}{2} + \frac{1}{4} \left[\frac{(p_b - p_a)(k_a - k_b) + \frac{1}{T_a} + \frac{1}{T_b}}{C_2} \right] \tag{Gl. 24}$$

$$P'_b = \frac{1}{2} - \frac{\frac{1}{4} \left[(p_b - p_a)(k_a - k_b) + \frac{1}{\tau_a} + \frac{1}{\tau_b} \right]}{C_2} \quad (\text{Gl. 25})$$

$$C_1 = \frac{1}{2} \left(k_a + k_b + \frac{1}{\tau_a} + \frac{1}{\tau_b} \right) \quad (\text{Gl. 26})$$

$$C_2 = \frac{1}{2} \left[\left(k_a - k_b + \frac{1}{\tau_a} - \frac{1}{\tau_b} \right)^2 + \frac{4}{\tau_a \tau_b} \right]^{1/2} \quad (\text{Gl. 27})$$

$$k_a = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot D'_a \quad (\text{Gl. 28})$$

$$k_b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot D'_b \quad (\text{Gl. 29})$$

Der Index a steht dabei für die freie Domäne, der Index b hingegen bezeichnet die gehinderte Domäne. D'_a und D'_b bezeichnen die vorherrschenden Diffusionskoeffizienten und damit die negativen Steigungen zu Beginn (Index a) und am Ende (Index b) der Zerfallskurven. Die mittleren Verweilzeiten τ_a und τ_b ergeben sich aus dem jeweiligen y-Achsenabschnitt der einzelnen Zerfallskurven im Bereich der gehinderten Diffusion. Für den Quotienten aus τ_a und τ_b gilt außerdem:^{161,28}

$$\frac{\tau_a}{\tau_b} = \frac{P'_a}{P'_b} \quad (\text{Gl. 30})$$

Die mittlere Verweilzeit τ_b wird am Ende durch das simultane Fitten verschiedener Zerfallskurven erhalten. P'_a und P'_b bezeichnen jeweils die apparenten Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der untersuchten Moleküle.

Die je nach gewählter Diffusionszeit vorhandenen Zerfallskurven liegen versetzt entlang der y-Achse. Grund hierfür ist, dass für eine längere Diffusionszeit mehr Moleküle aus einer gehinderten Domäne heraustreten können und somit in freie Diffusion übergehen können. Deshalb wird auch für größere Diffusionszeiten eine geringere Signalintensität im Bereich gehinderter Diffusion erhalten.

Der Abstand zwischen den verschiedenen Zerfallskurven entscheidet über den Wert der mittleren Austauschzeit. Je größer der Abstand zwischen den einzelnen Kurven ist, desto schneller ist die mittlere Austauschzeit des beobachteten Moleküls. Ein kurzer Abstand bedeutet, dass der Austausch langsamer verläuft. Wenn die Kurven komplett übereinander liegen, dann findet kein Austausch der Moleküle zwischen verschiedenen Domänen statt oder die größte verwendete Diffusionszeit ist zu klein gewählt um einen langsamen Austausch zu beobachten. Alternativ ist es möglich, dass der Austausch in einer Zeitspanne verläuft, die

2. Theoretische Grundlagen

kleiner ist als die geringste benutzte Diffusionszeit. Als Lösung kann an dieser Stelle ein Hahn Echo Experiment benutzt werden mit dem auch kleinere Diffusionszeiten zugänglich sind. Für sehr langsame Austauschprozesse ist es ratsam, auf ein zeitaufgelöstes Experiment zurückzugreifen.

2.5.6 Austauschprozesse im Nichtgleichgewicht

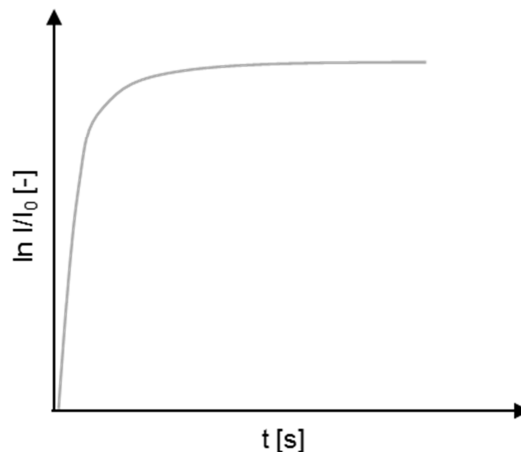


Abbildung 29: Typischer Kurvenverlauf bei einem zeitaufgelösten PFG-NMR-Experiment.

Mit einem zeitaufgelöstem Experiment ist es auch möglich Austauschzeiten im Sekunden- und Minutenbereich oder noch weitaus langsamere Vorgänge zu studieren.^{28,32} Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Gleichgewichtsmessungen wird bei zeitaufgelösten Studien ein Experiment im Nichtgleichgewicht durchgeführt und die Phänomene, die bis zur Einstellung des Gleichgewichts stattfinden, untersucht. Für eine zeitaufgelöste Messung ist es notwendig, eine Zerfallskurve eines freien Sondenmoleküls aufzunehmen oder die Probe zunächst im Gleichgewicht zu analysieren. Anschließend wird ein Gradient gewählt, bei dem der Signalintensitätsanteil von frei diffundieren Molekülen nahezu null ist. An dieser Stelle besteht das Signal dann praktisch nur aus dem Anteil der gehindert diffundieren Moleküle. Jetzt kann eine frische Probe vorbereitet werden, die unmittelbar nach dem Mischen von Sondenmolekül und Umgebung analysiert wird. Dies bedeutet, dass das Intensitätsverhalten der Sonde beobachtet wird. Findet ein Austausch zwischen freier und gehinderter Domäne statt, so sollte nun ein allmählich ansteigendes Signal messbar sein. Die Messung wird bis zum Einstellen eines Gleichgewichts wiederholt und es sollte ein Anstieg der Signalintensität erfolgen bis schließlich das Gleichgewicht und somit eine

2. Theoretische Grundlagen

maximale Signalintensität erreicht wird. Für einen Austauschprozess erster Ordnung wird ein Intensitätsverlauf wie in Abbildung 29 gemessen und durch folgende Funktion beschrieben:

$$f(t) = A(1 - \exp(-k \cdot t)) + w \quad (\text{Gl. 31})$$

Dabei ist k die Geschwindigkeitskonstante zum Erreichen der Gleichgewichtskonzentration und t die verstrichene Zeit. A (Basislinie) und w (Schnittpunkt mit der Intensitätsachse) sind Konstanten.

Mit Gl. 32 lässt sich die entsprechende Halbwertszeit $t_{1/2}$ bestimmen:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (\text{Gl. 32})$$

Die Halbwertszeit gibt an, zu welchem Zeitpunkt 50 % der Gleichgewichtskonzentration innerhalb der gehinderten Domäne erreicht werden. Alternativ kann auf Grundlage der Geschwindigkeitskonstanten k die mittlere Verweildauer τ_b berechnet werden:

$$\tau_b = \frac{1}{k} \quad (\text{Gl. 33})$$

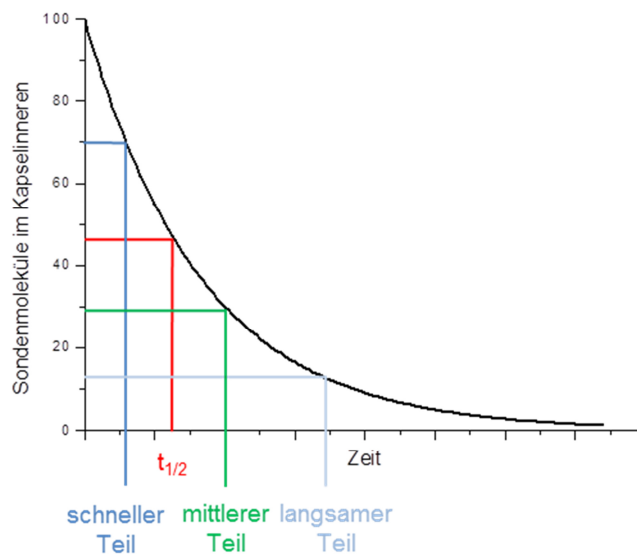


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Halbwertszeit $t_{1/2}$ und der mittleren Austauschzeit (mittlerer Teil) in einem Diffusionsexperiment.

Der Zusammenhang zwischen der Halbwertszeit und der mittleren Austauschzeit ist in Abbildung 30 aufgeführt. Die mittlere Austauschzeit ist dabei stets größer als die Halbwertszeit, da die am langsamsten diffundierenden Moleküle mit einem gleich hohen Anteil wie die schnelleren Moleküle in die Berechnung mit eingehen.

2.5.7 Berechnung der effektiven Permeabilität

Die im vorausgegangenen Kapitel beschriebene mittlere Austauschzeit ist nur für ein einzelnes System alleine interessant. Sollen beispielsweise verschiedene Nanokapselsysteme miteinander verglichen werden, so muss auch die mittlere Kapselgröße berücksichtigt werden. In Systemen mit kleineren Kapseldurchschnittsgrößen sind geringere mittlere Austauschzeiten als für größere Systeme zu erwarten, da das Verhältnis zwischen Kapseloberfläche und Kapselvolumen für kleinere Kapseln größer ist. Für eine Membranstromdichte J gilt:¹⁶²

$$J = P_{\text{eff}} \Delta c \quad (\text{Gl. 34})$$

Die Membranstromdichte [$\text{mols}^{-1}\text{m}^{-2}$] wird dabei bestimmt durch das Produkt aus einem Konzentrationsgradienten Δc und dem effektiven Permeabilitätskoeffizienten P_{eff} , welcher die Durchlässigkeit einer Membran bestimmt.

P_{eff} [ms^{-1}] lässt sich außerdem über den Quotienten aus dem mittleren Kapselvolumen \bar{V} und der mittleren Kapseloberfläche \bar{A} multipliziert mit der reziproken mittleren Austauschzeit beschreiben. Es gilt:

$$P_{\text{eff}} = \frac{\bar{V}}{\bar{A} \cdot T_b} = \frac{\bar{r}}{3 \cdot T_b} \quad (\text{Gl. 35})$$

Durch Vereinfachung der Gleichung wird anstelle des Volumens und der Oberfläche zur Berechnung der effektiven Permeabilität lediglich der mittlere hydrodynamische Radius \bar{r} benötigt.

2.5.8 Strahlungsdämpfung

In NMR-Experimenten kann Strahlungsdämpfung (*radiation damping*) unterschiedlich stark auftreten. Durch Interaktion der Quermagnetisierung der zu untersuchenden Probe mit der Radiofrequenzspule am Messgerät wird eine weitere Form der Relaxation beobachtet. Der freie Induktionszerfall (FID) wechselwirkt mit den Kernspins und verändert so die Rotation der Spins in z-Richtung. Dieser Effekt wird als Strahlungsdämpfung bezeichnet. Durch die zusätzliche Relaxation zurück in die z-Richtung werden die gemessenen Signale breiter.¹⁶³ Die durch Strahlungsdämpfung hervorgerufene Zeitkonstante der Relaxation T_{SD} lässt sich mathematisch folgendermaßen formulieren:^{163,164}

$$T_{\text{SD}} = 2 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot f \cdot M_0 \cdot Q \quad (\text{Gl. 36})$$

2. Theoretische Grundlagen

In dieser Gleichung bezeichnet f den Füllfaktor der Probe bzw. den Quotienten aus dem Probenvolumen in der Spule und dem Gesamtvolumen. Q ist der Qualitätsfaktor des Probenkopfes. M_0 bezeichnet die Gleichgewichtsmagnetisierung.

Gl. 36 lässt sich für Kernspins mit $I = \frac{1}{2}$ folgendermaßen umformulieren:

$$T_{SD} = \frac{\gamma^3 \cdot f \cdot h^2 \cdot B_0 \cdot N_0 \cdot Q}{8 \cdot \pi \cdot k \cdot T} \quad (\text{Gl. 37})$$

Anhand obiger Gleichung ist offensichtlich, dass das Phänomen der Strahlungsdämpfung besonders aktuell ist, da moderne leistungsstärkere NMR-Geräte mit größeren Magnetfeldstärken und qualitativ hochwertigeren Messköpfen eine erhöhte Relaxation durch Strahlungsdämpfung aufweisen. Außerdem tritt die Erscheinung der Strahlungsdämpfung stark in Systemen auf, welche eine hohe Konzentration an Protonen aufweisen. Dies ist bei der Verwendung von nicht deuterierten Lösungsmitteln der Fall wie es beispielsweise bei der Analyse großer Biomoleküle der Fall ist.¹⁶⁴ Auch bei Diffusionsmessungen an Nanokapsel-dispersionen wird auf deuterierte Lösungsmittel verzichtet.^{43,165}

Der Effekt der Strahlungsdämpfung besitzt eine Auswirkung auf die Signalintensität, die Linienbreite und auch auf die Phase des Signals.¹⁶⁶ Durch Wahl spezieller Pulssequenzen kann in einigen Experimenten der Effekt der Strahlungsdämpfung umgangen werden.¹⁶⁷ Für eine weitaus detaillierte Beschreibung der Strahlungsdämpfung sei auf weiterführende Literatur verwiesen.^{163,164}

2.6 Hansen-Löslichkeitsparameter

Die nach Charles M. Hansen benannten Parameter erklären, warum sich in einem Lösungsmittel gewisse Stoffe lösen und weshalb andere Stoffe nicht löslich sind. Besitzen ein Solvens und eine zu lösende Komponente gleiche oder relativ ähnliche Hansen-Löslichkeitsparameter (*Hansen solubility parameter*, HSP), dann kommt es zum Lösungsvorgang. Bei unterschiedlichen HSP löst sich die Komponente nicht. Die HSP präzisieren somit die bekannte Prinzip „Gleiches löst Gleiches“ mit einem quantitativen Ansatz.¹⁶⁸

Hansens Theorie stellt eine Erweiterung der Theorie dar, dem der Parameter nach Hildebrand zugrunde liegt. Der Hildebrand-Parameter δ berechnet sich aus der

2. Theoretische Grundlagen

Quadratwurzel der Kohäsionsenergiedichte. Diese wiederum ist der Quotient aus der Kohäsionsenergie E und dem molaren Volumen V :^{169,170}

$$\delta = \sqrt{\frac{E}{V}} \quad (\text{Gl. 38})$$

Um den Hildebrand-Parameter zu bestimmen, wird die zu charakterisierende Substanz bis zum Sieden erhitzt und komplett verdampft. Dabei wird die Verdampfungsenthalpie bestimmt und dem Löslichkeitsverhalten einer Substanz zugrunde gelegt, da hier die gleichen intermolekularen Wechselwirkungen überwunden werden müssen.

Statt der Betrachtung einer einzelnen Kohäsionsenergie einer Flüssigkeit folgt nach Hansen die Unterteilung in drei Parameter, die einen Anteil an der Kohäsionsenergie besitzen. Hierzu zählen atomare Dispersionskräfte E_D , also van-der-Waals-Wechselwirkungen, die zwischen nahezu allen Molekülen oder Ionen in einer kurzen Reichweite wirken.

Außerdem tragen molekulare Dipol-Dipol-Kräfte E_P zur Kohäsion der Moleküle in einer Flüssigkeit durch Anziehung oder Abstoßung bei. Als dritter Parameter lassen sich molekulare Wasserstoffbrückenbindungen E_H anführen. Hierzu zählen nicht nur klassische Wasserstoffbrückenbindungen, sondern auch weitere Formen des Elektronenaustauschs zwischen zwei Molekülen. Ionische Wechselwirkungen wie sie in anorganischen Kristallen auftreten gelten als vernachlässigbar. Die Kohäsionsenergie ist somit die Summe aus den drei Teilenergien E_D , E_P und E_H .

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (\text{Gl. 39})$$

Durch Untersuchung der Verdampfungsenthalpie ΔH_V ist die Kohäsionsenergie experimentell zugänglich, da bei der Verdampfung alle durch Kohäsion aufrechterhaltenen Bindungen gebrochen werden. Es gilt:

$$E = \Delta H_V - RT \quad (\text{Gl. 40})$$

In dieser Gleichung ist R die universelle Gaskonstante und T die absolute Temperatur. Durch Division von Gl. 39 mit V werden letztlich die totale Kohäsionsenergiedichte Gl. 41 und die drei Hansen-Parameter Gl. 42 erhalten. Die SI-Einheit der Hansen-Parameter ist $\text{MPa}^{0.5}$.

$$\frac{E}{V} = \frac{E_D}{V} + \frac{E_P}{V} + \frac{E_H}{V} \quad (\text{Gl. 41})$$

bzw.

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \quad (\text{Gl. 42})$$

2. Theoretische Grundlagen

Durch die drei Variablen ergibt sich ein dreidimensionales Koordinaten-System, der so genannte Hansen-Raum. In diesem Raum nehmen die Dispersions- (δD), Dipol-Dipol-Kräfte (δP) und Wasserstoffbrückenbindungen (δH) jeweils eine Koordinatenachse ein. Hieraus folgt, dass für jeden Stoff ein festgelegter Koordinatenpunkt existiert. Je geringer der Abstand von zwei Molekülen in diesem Raum ist, desto besser lösen sich die Moleküle ineinander.

Das Konzept der Hansen-Parameter wurde ursprünglich eingeführt, um die Löslichkeit von Polymeren in verschiedenen Lösungsmitteln zu überprüfen.¹⁷¹ Mittlerweile wird das Konzept aber auch in anderen Anwendungsgebieten ausgenutzt. Beispielsweise wird die Dispergierbarkeit von Nanopartikel in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht, um eine stabile Dispersion mit definierten Partikelgrößen zu erhalten.¹⁷²

Die Charakterisierung kann mit der durch Hansen entwickelten *HSPiP*-Software (*Hansen Solubility Parameters in Practice*) erfolgen. Die Software stellt eine Auswahl von über 10 000 Chemikalien mit bekannten HSP zur Verfügung.

Das *HSPiP*-Programm bietet zusätzlich die Möglichkeit, die HSP von Substanzen, die sich nicht in der Datenbank befinden, mittels der Betrachtung von Gruppenbeiträgen oder Inkrement-Methoden näherungsweise zu berechnen.

Die Berechnung kann auf unterschiedliche Arten erfolgen. In dieser Arbeit wird die Berechnungsmethode *Yamamoto-Molecular Break* nach H. Yamamoto verwendet. Dazu kann die Strukturformel der Substanz als Strukturcode mittels *simplified molecular input line entry specification* (SMILES) im Programm eingegeben werden. Durch diese Methode werden die Moleküle dann in verschiedene funktionelle Gruppen zerlegt und auf diese Weise die HSP der Substanz durch die einzelnen Gruppenbeiträge berechnet. Dabei werden den verschiedenen Gruppen entsprechende HSP zugeordnet.¹⁶⁸

3 Methoden und experimenteller Teil

3.1 Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapselsynthesen

Die Herstellung von Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln erfordert zunächst das Erzeugen einer Emulsion. An der Grenzfläche zwischen emulgierter und kontinuierlicher Phase findet dann die Polymerisation der Alkylcyanoacrylat-Monomere statt. In dieser Arbeit werden ausschließlich W/W-Nanokapseln hergestellt. Da in reinem Wasser zunächst keine natürlich vorhandene Grenzfläche vorliegt, muss ein Umweg über eine organische kontinuierliche Phase gewählt werden. Deshalb wird zuerst eine tensidstabilisierte Emulsion aus Wasser in einem organischen Lösungsmittel hergestellt. Nach Beendigung der Polymerisation wird das organische Lösungsmittel durch Wasser ersetzt. Für diesen Austauschvorgang kann das zu entfernende Solvens entweder mittels Zentrifugieren aufgrund von Dichteunterschieden oder aber thermisch durch Verdampfen abgetrennt werden.

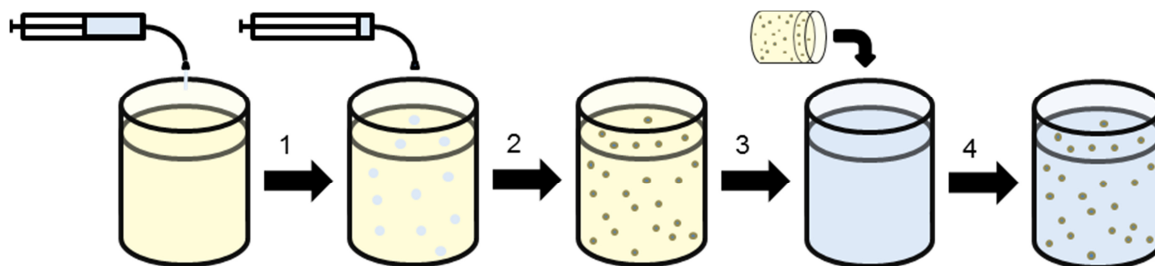


Abbildung 31: Herstellung einer PACA-Nanokapseldispersion: 1: Hinzufügen der wässrigen zur kontinuierlichen organischen Phase; 2: Grenzflächenpolymerisation der Alkylcyanoacrylat-Monomere; 3/4: Umdispersion der W/O-Dispersion in eine W/W-Dispersion.

Im Folgenden wird zunächst ein Basisansatz zur Herstellung einfacher PACA-Nanokapseldispersionen beschrieben, gefolgt von verschiedenen Abwandlungen des Standardansatzes zur Präparation von Kapselsystemen mit speziellen Eigenschaften. Der Prozess zur Herstellung von Nanokapseldispersionen ist in Abbildung 31 aufgeführt.

3.1.1 Standard-Nanokapsel-Synthese

Als Standardsystem wird in dieser Dissertation eine W/W-PACA-Nanokapseldispersion bezeichnet, welche sich zu 50 mol% aus *n*-Butyl-2-cyanoacrylat (nBCA) und zu 50 mol% aus Propargyl-2-cyanoacrylat (PCA) zusammensetzt. Während

3. Methoden

nBCA kommerziell erworben wird, wird PCA selbst synthetisiert (vgl. Anhang Kapitel 8.5.2).

Zur Herstellung dieser Dispersion werden zunächst 1.5 mmol *n*-Butyl-2-cyanoacrylat, 1.5 mmol Propargyl-2-cyanoacrylat und 0.48 g Span 60 (Sorbitan Monostearat) in 30 mL Cyclohexan vorgelegt. Die Lösung wird gerührt und währenddessen werden 3 mL einer 1:1 v/v Mischung aus Wasser und Methanol mit Hilfe einer Spritzenpumpe zu der Lösung hinzugetropft. Die Zuflussrate beträgt dabei 60 mL/h. Nach 1 h weiterer Rührzeit wird die entstandene Dispersion zu einer Lösung aus 48 mg Dodecyltrimethylammoniumchlorid in 117 mL Wasser hinzugegeben und in einem Aufbau mit Axialrührer in einem Becherglas gerührt. Die Mischung wird dabei auf 40 °C erwärmt. Die zurückbleibende W/W-Nanokapseldispersion wird mit 30 mL Diethylether gewaschen und darauffolgend mit Hilfe eines Büchner Trichters zweimal filtriert (Schwarzbandfiltration gefolgt von Blaubandfiltration). In einem letzten Schritt werden verbleibende Reste organischen Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Es wird eine weiße und trübe PACA-Nanokapseldispersion erhalten.

Insgesamt werden verschiedene Schritte der Standardnanokapselsynthese variiert. Die Abwandlungen sind im Folgenden dargestellt.

Eine Abwandlung stellt die Wahl des Lösungsmittels zum Waschen der Dispersionen dar. Die unterschiedlichen verwendeten Lösungsmittel sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Variation der Waschflüssigkeit, die nach dem Umdispergiervorgang bei der Herstellung einer W/W-Nanokapseldispersion verwendet wird.

Lösungsmittel
Chloroform
Dichlormethan
Diethylether
Ethylacetat
Toluol

In einer weiteren Reihe werden die Wassermenge und der Tensidanteil der wässrigen Phase, welche zum Umdispergieren verwendet wird, variiert. Die

3. Methoden

verschiedenen gewählten Bedingungen zeigt Tabelle 3. Außerdem wird die Tensidart und –menge verändert (Tabelle 4).

Tabelle 3: Variation des Wasservolumens sowie der zugehörigen Tensidmenge beim Umdispersierprozess.

Wasservolumen [mL]	Tensidmenge [mg]
50	50
75	75
75	100
100	100

Tabelle 4: Variation der Tensidmenge (m) für die Tenside Dodecyltrimethylammoniumchlorid (DTAC) und Natrium-1-dodecansulfonat (NDS).

n [mmol]	m(DTAC) [mg]	m(NDS) [mg]
0.018	5	5
0.037	10	10
0.073	19	20
0.110	29	30
0.147	39	40

Um den Einfluss des PCA-Anteils auf Durchlässigkeit und Größenverteilung zu studieren, werden Kapseldispersionen mit verändertem nBCA-PCA-Verhältnis hergestellt. Die veränderten Präparationsbedingungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Variation des nBCA zu PCA Verhältnisses für die mit den Tensiden DTAC und NDS.

DTAC: PCA-Anteil	NDS: PCA-Anteil
0 mol%	0 mol%
25 mol%	20 mol%
50 mol%	30 mol%
75 mol%	50 mol%
100 mol%	70 mol%
-	80 mol%
-	100 mol%

3.1.2 Synthese chemisch vernetzter Nanokapseln

Zur Präparation chemisch vernetzter Nanokapseln kann die Standardsynthese aus Kapitel 3.1.1 variiert werden, indem in der organischen Phase zu Beginn nicht nur die einfachen Monomere, sondern auch ein chemisch wirkender Vernetzer wie 1,10-Decandiol-bis(2-cyanoacrylat) (C_{10} -Vernetzer) gelöst wird. Die chemische Vernetzung wird dabei durch die zwei im Molekül vorhandenen Doppelbindungen realisiert.

Für die Herstellung werden jeweils 0.75 mol%, 1.5 mol% und 3.00 mol% C_{10} -Vernetzer in 1.5 mL Chloroform gelöst und der organischen Phase beigelegt, alle anderen Parameter werden bei der Kapselsynthese konstant gehalten. Der Vernetzeranteil bezieht sich immer auf die gesamte verwendete Monomermenge.

3.1.3 Modifizierung von Nanokapseln mittels Click-Chemie

Mittels Click-Chemie lassen sich die hergestellten PACA-Nanokapseldispersionen nachträglich modifizieren.

50 Vol% von einer nach dem Standardansatz hergestellten Kapseldispersion werden in einem Zweihalsrundkolben vorgelegt. Die Nanokapseln tragen dabei insgesamt 0.75 mmol Propargyl-Gruppen. Es werden 1.13 mmol des organischen Azids (1.5 Äq.) hinzugegeben. Außerdem werden 0.08 mmol Kupfer(II)bromid (0.1 Äq.) und 0.08 mmol *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylentriamin (0.1 Äq.) in 5 mL Wasser gelöst und zur Dispersion gegeben. 265 μ L einer entgasten 0.03 mol/L Natriumascorbatlösung werden unter Stickstoffatmosphäre zur Dispersion hinzugefügt. Die Dispersion wird für 12 h gerührt und anschließend dialysiert. Danach wird die Dispersion mittels Büchnertrichter filtriert (Blauband). Es bleibt eine weiße und trübe Dispersion zurück. Gegebenenfalls werden der Dispersion 0.110 mmol DTAC zugesetzt.

Tabelle 6: Zur nachträglichen Modifizierung verwendete organische Azide.

Azid	n [mmol]	m [mg]	Äq.
Azidopolyethylenglycolmethylether	0.08	860	1.5
(R)-2-Azidopropansäure	0.08	130	1.5
3-Ethyldimethylammoniumpropylazid	0.08	268	1.5

3.2 Kernmagnetische Resonanzspektroskopie

Für die verschiedenen PFG-NMR-Experimente mit unterschiedlichen Sondenmolekülen in Wasser oder in einer Nanokapseldispersion wird die zu untersuchende Probe in ein 5 mm Standard-NMR-Rohr gegeben. In diesem Rohr wird ein abgeschmolzenes 3 mm Rohr platziert. Dieses mit Deuteriumoxid gefüllte Rohr ist für die Lock- und Shimfunktion notwendig.

Alle Experimente wurden mit einem 400 MHz Avance Spektrometer oder mit einem DRX 500 Spektrometer (jeweils von der Firma Bruker) durchgeführt. Es wurde stets ein Diff 30 Probenkopf der Firma Bruker verwendet und die Messungen wurden bei Raumtemperatur (298.15 K) durchgeführt.

Zur Auswertung werden die im Vorfeld in Kapitel 2.5 erläuterten Verfahren verwendet.

3.2.1 Bestimmung des 90°-Pulses

Zur Erzeugung einer optimalen Quermagnetisierung in y-Richtung ist es notwendig einen 90°-Puls aus x-Richtung einzustrahlen. Der Pulswinkel ist dabei von den in Gl. 9 (Kapitel 2.5.2) aufgeführten Parametern abhängig.

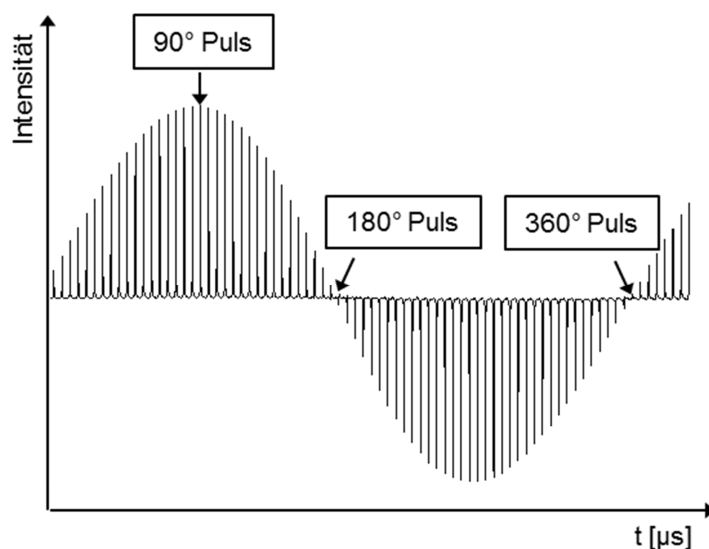


Abbildung 32: Bestimmung des 180°-Pulses durch Bestimmung des Nulldurchlaufs eines Signals. Der entsprechende 90°-Puls wird durch Division mit dem Faktor zwei erhalten.

Da die Stärke des Magnetfelds als auch das gyromagnetische Verhältnis sowie die Leistung des Senders nicht variiert werden, muss die Länge des Pulses verändert werden. Die Pulslänge liegt im unteren Mikrosekundenbereich. Zur Bestimmung der Pulslänge wird der 180° Puls bestimmt, da dieser einen

3. Methoden

minimalen Intensitätswert aufweist und somit leicht identifizierbar ist (siehe Abbildung 32). Dieser Nulldurchgang ist im Spektrum einfacher zu ermitteln. Zur Berechnung des 90°-Pulses wird der ermittelte Wert für den 180° Puls durch zwei dividiert.

Im verwendeten Pulsprogramm wird nach einer Relaxationszeit d_1 ein RF Puls p_1 eingestrahlt. Anschließend erfolgt die Aufnahme des FIDs. Das Experiment wird unter Variation der Pulslänge n mal wiederholt. Dabei wird eine sinusförmige Abhängigkeit der Signalstärken von der Pulslänge erhalten.

3.2.2 Ermittlung der T_1 -Relaxationszeit

Die T_1 -Relaxationszeit wird mit einem *Inversion Recovery* Experiment bestimmt. Bei diesem Experiment wird nach einer Relaxationszeit d_1 ein 180° Puls p_2 eingestrahlt. Es folgt nach einer zu variierenden Zeit τ_v ein 90°-Puls und es folgt die Aufnahme des FIDs. Wird ein minimaler Wert für τ_v gewählt, so wird eine negative Magnetisierung in z-Richtung erhalten. Entsprechend wird nach erfolgter Fourier Transformation ein ebenfalls negatives Signal im Spektrum dargestellt. Mit Zunahme von τ_v nimmt der Betrag der Signalintensität zunehmend ab und wird minimal. Wird τ_v weiter erhöht werden positive Signalintensitäten des zu beobachtenden Signals im Spektrum erhalten. Der Verlauf der Signalintensität in Abhängigkeit von der Pulszeit ist in Abbildung 33 dargestellt.

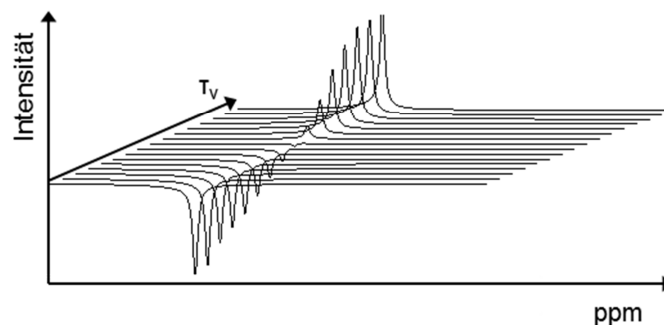


Abbildung 33: Ermittlung der T_1 -Relaxationszeit mittels *Inversion Recovery* Experiment. Die T_1 -Relaxationszeit wird durch Bestimmung des Nulldurchlaufs erhalten.

Eine resultierende Kurve kann durch die folgende Gleichung beschrieben werden:

$$M_z = M_0 \cdot \left(1 - 2 \cdot \exp\left(-\frac{\tau_v}{T_1}\right) \right) \quad (\text{Gl. 43})$$

Wenn M_z einen Wert von null annimmt, so folgt für die T_1 -Relaxationszeit:

$$T_1 = \frac{T_V}{\ln(2)} \quad (\text{Gl. 44})$$

Die T_1 -Relaxationszeit liegt gewöhnlich im Sekundenbereich. Für die folgenden NMR-Experimente wird üblicherweise bei Nutzung eines 90° -Pulses eine Wartezeit vom Fünffachen des T_1 -Werts eingestellt.

3.2.3 Diffusionsmessungen an Lösungen

Alle Diffusionsmessungen werden in einem 5 mm NMR-Rohr durchgeführt, welches mit der Probe befüllt ist. Innerhalb des Rohrs wird ein 3 mm NMR-Rohr platziert, welches Deuteriumoxid enthält. Dieses Rohr wird für die Lock- und Shimfunktion genutzt.

Zur Messung der Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten verschiedener PEG (200 g/mol bis 35000 g/mol) wird die wässrige PEG-Lösung (150 mg/g(H₂O) bis 750 mg/g(H₂O)) in ein NMR Rohr gegeben und ein Stimulated Echo Experiment durchgeführt.

Es werden die im Anhang (Kapitel 8.4.2 Tabelle 30) gezeigten Parameter für die Diffusionsmessungen verwendet. Außerdem werden eine Scananzahl von 16 sowie eine Variation des Gradienten in 32 Schritten vorgenommen. Als Startgradient wird ein Gradient von 3 G/cm genutzt. Der maximale Gradient pro Messung sind wie die Puls- und Diffusionszeiten dem Anhang (Kapitel 8.4.2 Tabelle 30) zu entnehmen.

Für die Diffusionsmessungen unterschiedlicher Polyethylenglykole als Sondenmoleküle in Wasser wird das zu beobachtende Molekül in Wasser gelöst und in ein 5 mm NMR-Rohr gegeben. Als Experiment wird eine Stimulated Echo Sequenz gewählt.

Als Pulszeit werden 2 ms verwendet und die Diffusionszeit beträgt 120 ms. Die Anzahl der eingestellten Wiederholungen einer Messung (NS, *number of scans*) beträgt 16 und die Gradientenstärke wurde in 24 Schritten variiert. Die für diese Messungen weiteren relevanten Parameter sind in Abhängigkeit der Molmasse des PEG im Anhang (Kapitel 8.4.2 Tabelle 29) dargestellt. Hierbei handelt es sich in Abhängigkeit von der molaren Masse M um die Massenkonzentration β der PEG Moleküle, dem Startgradienten G_{Start} und dem Endgradienten G_{Ende} .

3. Methoden

Bei der Durchführung der Messungen zur Untersuchung der Einflüsse von Strahlungsdämpfung wird abweichend eine Pulszeit von 1 ms und eine Diffusionszeit von 50 ms gewählt.

3.2.4 Gleichgewichtsmessungen an Nanokapseldispersionen

Bei der Durchführung einer standardmäßigen Gleichgewichtsmessung werden 0.03 mL eines Sondenmoleküls zu 0.2 mL Nanokapseldispersion hinzugegeben (für Wasser wird eine unverdünnte Probe verwendet). Anschließend wird eine Stimulated Echo Sequenz als Pulssequenz gewählt und das Experiment gestartet. Für die Gleichgewichtsmessungen beträgt die Gradientenpulsdauer stets 2 ms und die Diffusionszeit wird in drei Schritten (60 ms, 120 ms, 240 ms) variiert. Die Anzahl der Durchläufe pro Messpunkt beträgt 16 und die Gradientenstärke G wird in 16 Schritten von 5 G/cm bis 385 G/cm variiert. Jedes Experiment wird mindestens dreimal wiederholt. Die Zahl der Wiederholungen richtet sich dabei nach der Signalintensität des gehinderten Signalanteils.

Abweichend wird für die Untersuchungen zum Phänomen der Strahlungsdämpfung eine Pulszeit von 1 ms und eine Diffusionszeit von 50 ms gewählt.

3.2.5 Messungen im nicht-Gleichgewicht an Nanokapseldispersionen

Für Messungen im nicht-Gleichgewicht ist es erforderlich zunächst über eine Gleichgewichtsmessung zu ermitteln, ab welcher Gradientenstärke keine freien Sonden signale mehr zu erwarten sind. Alternativ kann ein Sondenmolekül in reiner wässriger Lösung betrachtet werden und eine solche Gradientenstärke ermittelt werden, bei der kein Signal mehr zu detektieren ist. Die Gradientenstärken, die je nach Molmasse der eingesetzten PEG variieren, sind im Anhang (Kapitel 8.4.2 Tabelle 31) aufgeführt.

Für die Durchführung der zeitaufgelösten Experimente im nicht-Gleichgewicht werden 0.2 mL Nanokapseldispersion mit 0.2 mL wässriger Sondenmoleküllösung versetzt und ein Stimulated Echo Experiment wird augenblicklich nach dem Mischen gestartet. Die Konzentration der Lösung und die Anzahl der Scans (NS) ist abhängig von der molaren Masse der zugesetzten PEG (Anhang Kapitel 8.4.2 Tabelle 31). Als Gradientenpulsdauer wird für die zeitaufgelösten Messungen

3. Methoden

2 ms gewählt und die Diffusionszeit beträgt 120 ms. Das Experiment wird insgesamt 256-mal wiederholt.

3.2.6 Gleichgewichtsmessungen mit Wasservorsättigung

Die Messung einer Gleichgewichtsmessung mit Wasservorsättigung erfolgt analog zu der Vorgehensweise aus Kapitel 3.2.4.

Abweichend wird zur Durchführung einer Gleichgewichtsmessung mit Wasservorsättigung zunächst der optimale Einstrahlpunkt bestimmt, sodass ein Puls mit exakt der Frequenz des Wassersignals eingestrahlt wird. Letztere sollte mit einer Genauigkeit von 0.2 Hz ermittelt werden. Danach kann ein Spektrum mit folgendem Pulsprogramm aufgenommen werden (Abbildung 34):

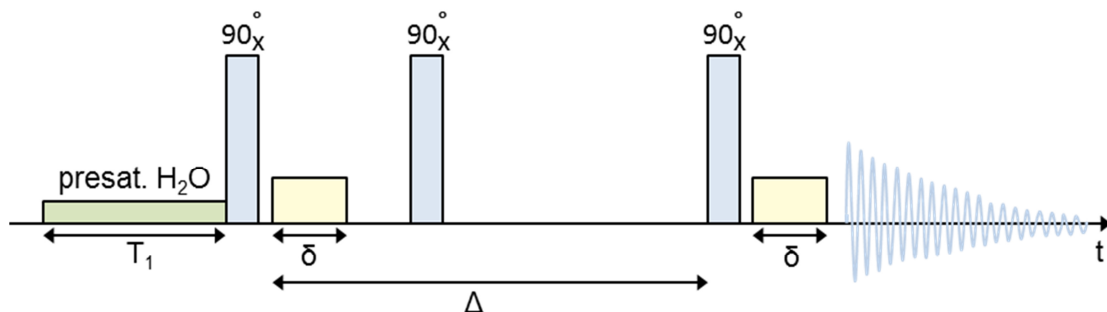


Abbildung 34: Pulsprogramm zur Durchführung einer PFG-NMR Gleichgewichtsmessung mit Wasservorsättigung. Anders als im standardmäßigen Stimulated Echo Experiment wird vor dem ersten 90° -Puls ein langer, wenig intensiver Impuls (grün) der Zeitdauer T_1 eingestrahlt um die Magnetisierung der Wassermoleküle zu sättigen.

Im Vergleich zum herkömmlichen Stimulated Echo Experiment wird dem ersten 90° -Puls ein langer, aber wenig intensiver Puls mit der Zeitdauer T_1 vorgeschaltet. Hierdurch wird die Magnetisierung der Wassermoleküle in der Probe gesättigt.

Die Vorsättigungsleistung beträgt 60 dB. Als Vorsättigungsdauer werden 5 s (mindestens T_1 von Wasser) gewählt. Als Startgradient wird abweichend ein Gradient von 5 G/cm gewählt. Der Verstärkungsfaktor (*receiver gain*) wird ebenfalls entsprechend angepasst.

3.3 Particle Tracking

Zur Ermittlung einer Partikelgrößenverteilung von Partikeln in einem Größenbereich von 50 nm bis 1 μm kann ein Dunkelfeldmikroskop in Kombination mit

3. Methoden

einer CCD-Kamera sowie einer Auswertungssoftware verwendet werden. Dieses Verfahren wird als Particle Tracking bezeichnet.

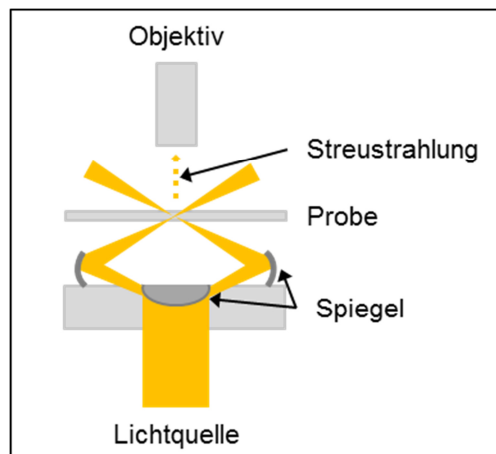


Abbildung 35: Aufbau und Strahlengang eines Kardioidekondensators.¹⁷³

Bei einem Dunkelfeldmikroskop handelt es sich um ein optisches Mikroskop, welches sich gegenüber einem Hellfeldmikroskop lediglich durch den Strahlengang zwischen Strahlungsquelle und Objektiv unterscheidet.

Durch die Verwendung eines Kardioidekondensators¹⁷⁴ (Abbildung 35) kann das eingestrahle Licht am Objektiv vorbeigeführt werden, sodass der Beobachter bei Abwesenheit einer zu untersuchenden Probe zunächst nur ein schwarzes Bild wahrnimmt. Wird nun beispielsweise eine kolloidale Dispersion betrachtet, so streuen die Partikel das eingestrahle Licht entsprechend des Tyndall-Effekts¹⁷⁵, wobei die Streustrahlung zu einem gewissen Anteil in das Objektiv gelenkt wird. Die streuenden Objekte erscheinen somit als weiße Bildpunkte. Dagegen wird bei einem Hellfeldmikroskop durch Absorption des direkt eingestrahnten Lichts ein dunkles Objekt auf hellem Hintergrund dargestellt.

Aufgrund der speziellen Bauweise des Dunkelfeldmikroskops ist dieses nicht vom Abbe-Limit¹⁷⁶, welches die Auflösung des Hellfeldmikroskops bestimmt, abhängig. Vielmehr ist es erforderlich einen ausreichend starken Kontrast K zwischen der Intensität des streuenden Objekts I_O und der Streuintensität der Umgebung I_U zu erzeugen.¹⁷⁷ Ein idealer Kontrast würde einen Wert von -1 annehmen:

$$K = \frac{I_U - I_O}{I_U + I_O} \quad (\text{Gl. 45})$$

Des Weiteren ist nach Rayleigh die Streuintensität I sowohl vom Partikeldurchmesser d als auch von der Wellenlänge λ des eingestrahnten Lichts abhängig.¹⁷⁸

$$I \sim \frac{d^6}{\lambda^4} \quad (\text{Gl. 46})$$

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung wird die Brownsche Molekularbewegung der Partikel (Vgl. Kapitel 2.4.2) in einem definierten Zeitraum aufgenommen und ausgewertet. Durch Anwendung der Stokes-Einstein- und der Einstein-Smoluchowski-Gleichung wird eine Abhängigkeit des hydrodynamischen Radius von der Zeit und der durch die Brownsche Molekularbewegung resultierenden Verschiebung erhalten.^{128,130,179} Vorteilhaft an dieser Methode ist, dass im Vergleich zu anderen Messverfahren eine absolute Messung aller im Sichtfeld befindlichen Partikel durchgeführt werden kann.

Eine sehr detaillierte Beschreibung dieser Messmethode ist in den Arbeiten von Beuermann⁴⁵ und Finder^{177,180} dargestellt.

Zur Präparation der Proben wird ein Tropfen dieser auf einem hydrophobierten Objektträger gegeben und mit einem ebenfalls hydrophobierten Deckglas überdeckt. Zur Reduzierung der Schichtdicke wird das Deckglas mit Gewichten beschwert und die Ränder des Deckglases werden mit Wachs versiegelt, damit äußere Einflüsse wie Konvektion keine Auswirkung auf das Messergebnis haben. Anschließend wird die Probe am Dunkelfeldmikroskop untersucht. Hierbei wird der Kondensator mit Immersionsöl benetzt und der Objektträger darauf platziert. Für die Messung werden bei einer Schrittweite der Bilder von einem Zahlenwert eins 100-300 Bilder pro Sequenz aufgenommen und ein Helligkeitsschwellenwert von 135 gewählt. Insgesamt werden pro Sekunde 30 Bilder aufgenommen. Als minimale Pixelzahl für das Erkennen eines Partikels wird ein Wert von 30 festgelegt. Als kleinstmöglich zu erwartender Radius bei der Spurverfolgung werden 50 nm verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Methodenentwicklung PFG-NMR

Im Bereich der Untersuchung des Austauschverhaltens diverser Sondenmoleküle in Systemen mit wassergefüllten PACA-Nanokapseln und wässriger kontinuierlicher Phase wurden bisher nur wenige Messungen durchgeführt. Diese Methode zeigt deshalb noch Optimierungsbedarf. In Konsequenz sind weitere grundlegende Untersuchungen nötig, um eine vernünftige Auswertung zu gewährleisten und den Effekt verschiedener Einflüsse zu studieren.

In den nächsten Unterkapiteln folgt zunächst eine Gegenüberstellung verschiedener Auswertungsvarianten zum Erhalt der Stejskal-Tanner Auftragung. Darauf folgend wird der Einfluss von Strahlungsdämpfung (*radiation damping*) auf Diffusionsmessungen an den PACA-Nanokapseldispersionen analysiert.

Außerdem wird die Konzentrationsabhängigkeit des gemessenen Diffusionskoeffizienten untersucht und zuletzt eine Methode vorgestellt mit der es möglich ist auch bei Diffusionsmessungen Messsignale zu unterdrücken, um so die Signalintensität weiterer für die Auswertung nötiger Signalgruppen zu erhöhen.

4.1.1 Kombination von PFG-NMR und Particle Tracking

Bisher wurde die Stejskal-Tanner Auftragung lediglich auf Grundlage einer PFG-NMR Messung im Gleichgewicht erstellt. Die Fit-Funktion zur Berechnung der Parameter (Austauschzeit, Verkapselungseffizienz, freier und gehinderter Diffusionskoeffizient) erzielt dabei oftmals unsaubere Korrelationen und eine Optimierung an dieser Stelle wäre wünschenswert.

Die gehinderten Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle korrelieren mit den hydrodynamischen Radien der PACA-Nanokapseln, da die eingekapselten Moleküle bei Wahl einer ausreichend langen Diffusionszeit durch Interaktionen mit der Kapselwand maximal den Diffusionskoeffizienten der Nanokapseln annehmen können. Daher ist es denkbar, die hydrodynamischen Radien der Kapseln mittels Particle Tracking zu messen und den entsprechenden gehinderten Diffusionskoeffizienten über die Stokes-Einstein Gleichung zu berechnen.

4. Ergebnisse

Zwei Optionen stehen für die Berechnung des gehinderten Diffusionskoeffizienten über die Messergebnisse aus dem Particle Tracking zur Auswahl: Zuerst kann der Diffusionskoeffizient in fünf verschiedene Diffusionskoeffizienten geteilt werden. Diese fünf Diffusionskoeffizienten werden aus einem Größenverteilungshistogramm berechnet, indem der durch einen Gaußfit bestimmte mittlere hydrodynamische Radius mit verschiedenen Vorfaktoren multipliziert wird.

Alternativ kann aus der anzahlgewichteten Größenverteilung für jede gemessene Nanokapsel ein zum hydrodynamischen Radius gehörendes Volumen der Kapseln berechnet werden. Hierzu wird angenommen, dass alle Kapseln eine ideal kugelförmige Form besitzen. Das Volumen V wird gemäß Gl. 47 berechnet:

$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot r_H^3 \quad (\text{Gl. 47})$$

Anschließend werden die jeweiligen Volumina mit der Anzahl n der gezählten Kapseln für jeden Radius multipliziert:

$$V_i = V \cdot n \quad (\text{Gl. 48})$$

In einem nächsten Schritt wird die Summe aller Volumina vom kleinsten Radius a bis zum größten gezählten Radius z gebildet und jedes Produkt aus Volumen und Anzahl V_i wird durch diese Summe dividiert:

$$V_{i,\text{rel}} = \frac{V_i}{\sum_{i=a}^z V_i} \quad (\text{Gl. 49})$$

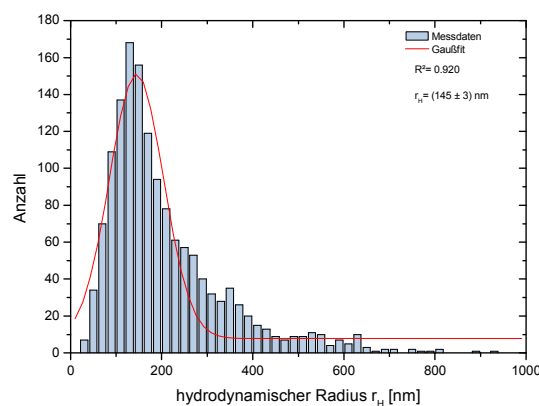


Abbildung 36: Anzahlgewichtete Größenverteilung einer PACA-Nanokapseldispersion. Dargestellt sind die Messdaten (blau) und die Gauß-Anpassungsfunktion (rot).

Zuletzt wird dann das Verhältnis $V_{i,\text{rel}}$ gegen den entsprechenden hydrodynamischen Radius aufgetragen und mit Hilfe eines Gaußfits ein neuer mittlerer hydrodynamischer Radius bestimmt. Mit diesem Radius kann dann über die

4. Ergebnisse

Stokes-Einstein-Gleichung der korrespondierende Diffusionskoeffizient berechnet werden.

Zum Vergleich der verschiedenen Auswertungsansätze wird ein Größenhistogramm einer zufällig bestimmten Dispersion gewählt und mittels Gaußfit der mittlere hydrodynamische Radius \bar{r}_H erhalten. Das Größenhistogramm ist in Abbildung 36 dargestellt. \bar{r}_H beträgt in diesem Fall 145 nm.

Tabelle 7: Multiplikatoren und Gewichtungen in Abhängigkeit von r_H sowie die berechneten Diffusionskoeffizienten.

r_H [nm]	Multiplikator	D [$m^2 \cdot s^{-1}$]	Gewichtung
73	0.50	$3.36 \cdot 10^{-12}$	0.1
109	0.75	$2.25 \cdot 10^{-12}$	0.2
145	1.00	$1.69 \cdot 10^{-12}$	0.5
181	1.25	$1.35 \cdot 10^{-12}$	0.2
218	1.50	$1.12 \cdot 10^{-12}$	0.1

Mit Hilfe dieses Radius können nach der ersten Methode die fünf verschiedenen Diffusionskoeffizienten berechnet werden. Als Multiplikator dienen fünf Faktoren zwischen 0.50 und 1.50 mit einem Intervall von 0.25. Die fünf Diffusionskoeffizienten sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die Gewichtung variiert von 0.1 bis 0.5 und ist ebenfalls Tabelle 7 zu entnehmen.

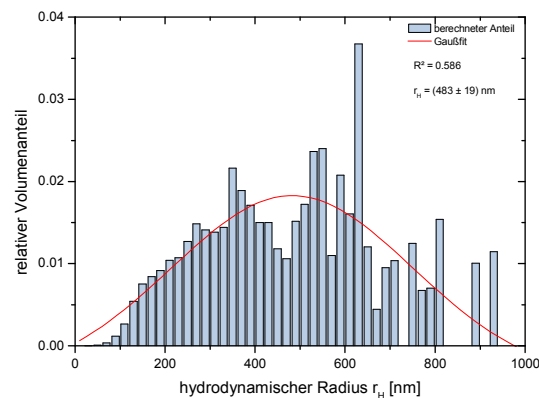


Abbildung 37: Aus der Anzahlverteilung berechnete volumengewichtete Größenverteilung einer PACA-Nanokapseldispersion. Dargestellt sind die berechneten Werte (blau) und die Gauß-Anpassungsfunktion.

4. Ergebnisse

Über die Volumenverteilung (Abbildung 37) wird ein mittlerer hydrodynamischer Radius $\bar{r}_{H,Vol}$ von 483 nm ermittelt. Der entsprechende Diffusionskoeffizient beträgt $5.05 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

Der durch die Volumenverteilung erhaltene Radius entspricht der mehr als dreifachen Größe des durch eine Anzahlverteilung ermittelten Radius. Außerdem wird deutlich, dass der mittels Volumenverteilung bestimmte Diffusionskoeffizient einen Wert annimmt, der auch deutlich geringer ist als für die Diffusionskoeffizienten, welche über die Gewichtungsmethode erhalten werden.

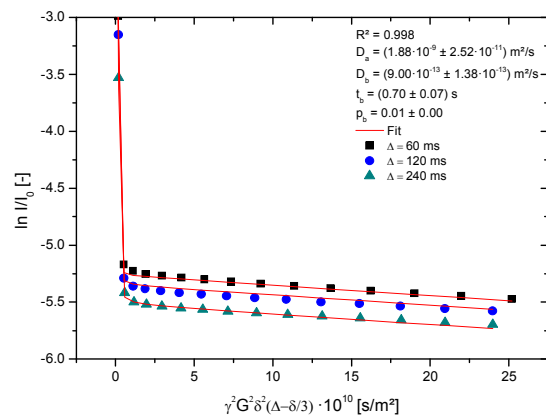


Abbildung 38: Stejskal-Tanner Auftragung ohne Berücksichtigung des Particle Trackings.

In Abbildung 38 ist die Stejskal-Tanner Auftragung ohne Einbeziehung der Particle Tracking Ergebnisse dargestellt. In diesem Fall zeigt sich, dass bereits ein sehr guter Korrelationskoeffizient $R^2=0.998$ beim Fitprozess erreicht wird.

In Abbildung 39 sind die Resultate dargestellt, die erhalten werden, wenn die Ergebnisse des Particle Trackings in die Auswertung mit einbezogen werden. Das Diagramm a) stellt die Ergebnisse durch Anwenden der Gewichtungsmethode dar. Es wird deutlich, dass der Verlauf der Fitkurve stark von den Datenpunkten abweicht. R^2 beträgt lediglich 0.995. Durch Multiplikation der mit dieser Methode erhalten Diffusionskoeffizienten mit einem Faktor $\frac{1}{3}$ wird insgesamt ein besseres Ergebnis erhalten und R^2 beträgt 0.999 (Auftragung b).

Mit der Volumenmethode wird, wie in Auftragung c) ersichtlich, ein gutes Ergebnis erzielt. R^2 beträgt 0.998. Werden die beiden Methoden kombiniert, dann wird mit $R^2=0.999$ das beste Ergebnis erhalten. Bei der Kombination wird zunächst der hydrodynamische Radius bezüglich der Volumenverteilung berechnet und anschließend wird dieser Wert wie in der Gewichtungsmethode in fünf Radien und

4. Ergebnisse

somit auch Diffusionskoeffizienten geteilt, die im Anschluss wie oben beschrieben mit den gleichen Faktoren gewichtet werden. Auch die Berechnung der verschiedenen Radien erfolgt analog.

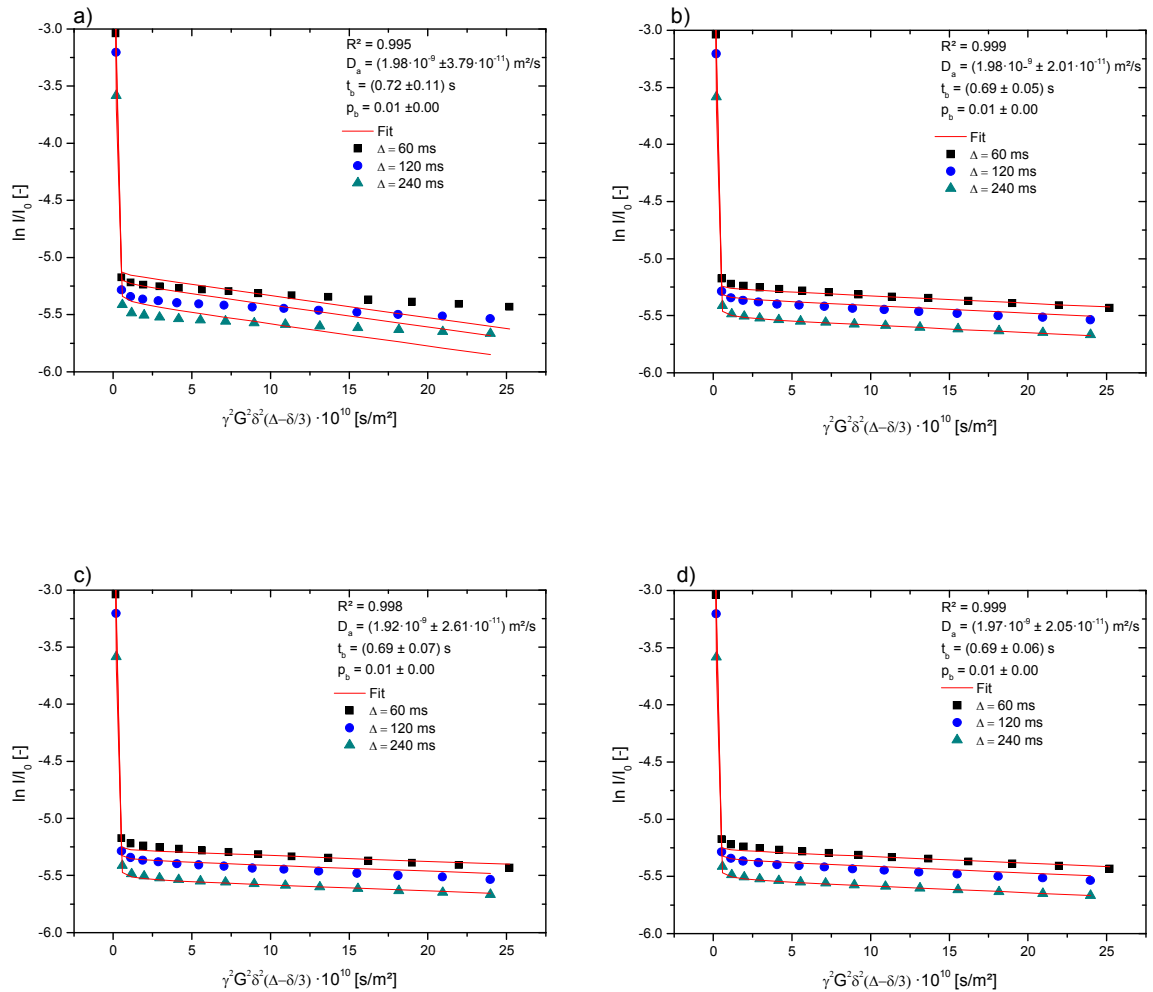


Abbildung 39: Stejskal-Tanner Auftragung durch Einbeziehen der Particle Tracking Ergebnisse. a) Unter Ausnutzung der Gewichtungsmethode; b) durch Anwenden der Gewichtungsmethode und anschließender Multiplikation der Diffusionskoeffizienten mit einem Faktor von $\frac{1}{3}$; c) mit Verwendung der Volumenmethode; d) durch Kombination von Gewichtungs- und Volumenmethode.

4.1.2 Wasserunterdrückung bei Diffusionsmessungen

Für einige Sondenmoleküle wird mit dem üblichen Stimulated Echo Experiment aufgrund der geringen Messempfindlichkeit innerhalb einer vertretbaren Messzeit kein sauberer Stejskal-Tanner-Plot erhalten. Eine Verstärkung des Sonden Signals ist hier nicht ohne weiteres möglich, da parallel zum Sondenmolekül stets auch

4. Ergebnisse

Wassermoleküle in deutlich höherer Konzentration vorhanden sind, die bei Verstärkung des Signals den Empfänger übersättigen würden.

Eine höhere Signalintensität des Sondenmoleküls kann allerdings erreicht werden, wenn das Wassersignal während der Diffusionsmessung deutlich minimiert wird. Anschließend lässt sich die Verstärkung erhöhen und die Signalintensität des Sondenmoleküls nimmt zu.

Das Wassersignal wird dabei durch Wasservorsättigung in Kombination mit der Wahl eines höheren Startgradienten unterdrückt. Wird nur ein viel höherer Startgradient zur Wasserunterdrückung verwendet, so sollte der Diffusionskoeffizient der Sonde allerdings mindestens siebenmal kleiner sein als der von Wasser.

In Abbildung 40 sind Diffusionsexperimente mit und ohne Wasserunterdrückung dargestellt. Während im linken Teil der Abbildung drei deutlich schwankende Kurven im Bereich der gehinderten Diffusion bei Nutzung des üblichen Pulsprogramms zu erkennen sind, so lassen sich drei viel weniger streuende Kurven im rechten Teil der Abbildung identifizieren. Hier wurde das Wassersignal entsprechend mittels Wasservorsättigung und Wahl eines höheren Startgradienten unterdrückt.

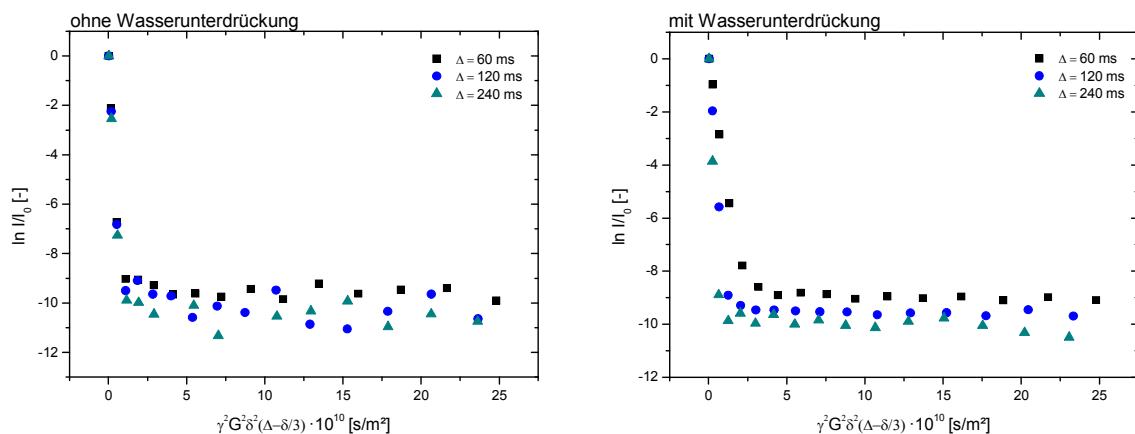


Abbildung 40: Stejskal-Tanner Auftragung für das Sondenmolekül Acetonitril in einer PACA-Nanokapseldispersion. Links: ohne Wasserunterdrückung; rechts: mit Wasserunterdrückung.

4.1.3 Einfluss von Strahlungsdämpfung auf Diffusionsmessungen

In diesem Kapitel wird der Einfluss von Strahlungsdämpfung auf Diffusionsmessungen untersucht. Hierzu wird die Massenkonzentration von Wasser-

4. Ergebnisse

molekülen im NMR-Rohr variiert und zunächst die Auswirkung auf den 90°-Puls, die T_1 -Relaxationszeit und auf die Halbwertsbreite des Wassersignals ausgewertet. Anschließend wird auch der Effekt auf verschiedene Diffusionsexperimente untersucht. Für jede Messreihe wurden mindestens drei verschiedene Massenkonzentrationen an Wasser betrachtet. Da die Variation der Massenkonzentration durch Wahl von Kapillaren mit unterschiedlichem Durchmesser durchgeführt wurde, wird die Massenkonzentration im Milligramm pro Zentimeter der Kapillarfüllhöhe angegeben.

Der optimale 90°-Puls wurde jeweils mit der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Methode ermittelt. Die Werte des 90°-Pulses für verschiedene Wassermassenkonzentrationen sind in Tabelle 8 aufgelistet. Es zeigt sich eine geringe Veränderung des 90°-Pulses. Mit Zunahme der Massenkonzentration nimmt die Pulszeit von 8.55 μs auf 8.50 μs leicht ab. Die Abweichung von der kleinsten und der größten Pulszeit liegt dabei bei weniger als ein Prozent.

Tabelle 8: Abhängigkeit des 90°-Pulses, der Halbwertsbreite $b_{0.5}$ und der T_1 -Relaxationszeit von β . Eine Messung der T_1 -Relaxationszeit bei einer Massenkonzentration von 57.2 mg/(cm Füllhöhe) wurde nicht durchgeführt.

β [mg/(cm Füllhöhe)]	90°-Puls [μs]	$b_{0.5}$ [Hz]	T_1 [s]
4.7	8.55	1.52	2.60
12.6	8.53	3.26	0.77
57.2	8.50	15.30	-
90.0	8.50	27.51	0.03

Die Auswirkung der Variation der Massenkonzentration an Wasser auf die Halbwertsbreite $b_{0.5}$ des Wassersignals ist ebenfalls in Tabelle 8 einzusehen. Es ist eine deutliche Verbreiterung des Signals mit Zunahme der Massenkonzentration an Wasser zu erkennen. Die Halbwertsbreite für eine Massenkonzentration von 4.7 mg/(cm Füllhöhe) beträgt dabei 6 % von der Halbwertsbreite des Wassersignals bei einer Massenkonzentration von 90.0 mg/(cm Füllhöhe).

Ferner wird die Abhängigkeit der T_1 -Relaxation bei Betrachtung von Tabelle 8 klar. Mit Zunahme der Massenkonzentration an Wasser nimmt die T_1 -Relaxation deutlich ab. Für die höchste Massenkonzentration (90.0 mg/(cm Füllhöhe)) wird eine Relaxationszeit von 0.03 s berechnet. Dies entspricht einem Prozent von der T_1 -Relaxationszeit die gemessen wird, wenn eine Probe mit einer Massen-

4. Ergebnisse

konzentration von 4.7 mg/(cm Füllhöhe) untersucht wird. Die T_1 -Relaxationszeit wurde jeweils mit der *Inversion Recovery* Methode bestimmt (vgl. Kapitel 3.2.2). Zusammenfassend zeigt sich, dass die Pulszeit des 90°-Pulses unabhängig von der Massenkonzentration von Wasser ist. Entgegengesetzt dazu wird allerdings auch klar, dass eine deutliche Abhängigkeit von der Konzentration besteht, wenn die T_1 -Relaxationszeit und die Halbwertsbreite betrachtet werden. Viel interessanter sind nun die Auswirkungen der Massenkonzentration und somit des Strahlungsdämpfungseffekt auf die Diffusionsmessungen. Hierzu wird zunächst die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten für eine Konzentration mit einer identischen Zusammensetzung wiederholt und die Schwankung der Diffusionskoeffizienten von Wasser untersucht. Anschließend wird die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Massenkonzentration betrachtet. Weiterhin wird der Einfluss der gewählten T_1 -Relaxationszeit auf den Diffusionskoeffizienten analysiert. In einem letzten Experiment werden dann die Abhängigkeit der gehinderten Diffusionskoeffizienten von Wasser in einer PACA-Nanokapsel-dispersion, sowie der Anteil des gehinderten Wassers im Verhältnis zum Gesamtwasser in der Probe, jeweils von der Massenkonzentration an Wasser analysiert.

Tabelle 9: Reproduzierbarkeit einer Diffusionsmessung.

#	D [$10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]
1	1.87
2	1.83
3	1.85
4	1.88
5	1.86
6	1.86

Für die Reproduzierbarkeitsmessungen zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten von Wasser wurde wie für die weiteren Experimente das Stimulated Echo Experiment benutzt. Es wurde hier allerdings eine Probe untersucht, welche ein Prozent Wasser in Deuteriumoxid mit Gadolinium(III)-chlorid enthält. Bei Betrachtung von Tabelle 9 zeigt sich, dass die Messungen des Diffusionskoeffizienten nur geringe Abweichungen aufweisen. Es wird mindestens ein Diffusionskoeffizient von $1.83 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und maximal ein Diffusionskoeffizient von $1.87 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ erhalten. Die maximale Abweichung beträgt also für die sechs

4. Ergebnisse

durchgeführten Messungen 2 %. Der Mittelwert liegt bei $1.86 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und die Standardabweichung entspricht $0.02 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

Tabelle 10: Abhängigkeit D von β .

β [mg/(cm Füllhöhe)]	D [$10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]
4.7	2.22
12.6	2.25
90.0	1.95

Tabelle 11: Abhängigkeit D von der Wartezeit.

T_1 [s]	D [$10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]
1.5 T_1	2.24
2.5 T_1	2.21
5.0 T_1	2.19

In Tabelle 10 ist die Abhängigkeit des freien Diffusionskoeffizienten von Wasser unter Variation der Wassermassenkonzentration dargestellt. Es ist keine Tendenz zu erkennen, wenn die Diffusionskoeffizienten miteinander verglichen werden. Total liegen die Diffusionskoeffizienten zwischen $1.95 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und $2.25 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Verglichen mit den zuvor beschriebenen Reproduzierbarkeitsmessungen liegt die Standardabweichung für die hier verglichenen drei Werte mit $0.13 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ deutlich höher.

Da die T_1 -Relaxationszeit eine Abhängigkeit von der Wasserkonzentration zeigt, wurde zusätzlich ein Experiment durchgeführt in dem die Wartezeit im Diffusionsexperiment gezielt variiert wurde. Für Wartezeiten von 1.5- bis 5.0-mal T_1 wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Diffusionskoeffizienten erhalten. Auch hier ist kein klarer Trend zu erkennen. Die Werte schwanken zwischen $2.19 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und $2.24 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Die Standardabweichung liegt für dieses Experiment bei $0.02 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Dies entspricht genau der Standardabweichung, die auch bei der Reproduzierbarkeitsstudie zuvor ermittelt wurde.

In einem nächsten Schritt wurde der Einfluss der Strahlungsdämpfung auf ein Diffusionsexperiment an einer Nanokapseldispersion untersucht. Insgesamt wurden zwei Massenkonzentrationen für Wasser betrachtet. Dabei wurden fünf verschiedene Diffusionszeiten zwischen 15 ms und 200 ms untersucht. Es ergibt sich (für den gehinderten Diffusionskoeffizienten) lediglich für die Diffusionszeit von 15 ms eine Abweichung (Tabelle 12). Diese beträgt ein Prozent.

Wird der Anteil an eingeschlossenem Wasser p_b im Vergleich zum gesamten in der Probe vorhandenem Wasser betrachtet, dann zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. Nur für die geringste Diffusionszeit von 15 ms ergibt sich ein

4. Ergebnisse

Unterschied. Für die geringe Konzentration von 4.7 mg/(cm Füllhöhe) wird ein um 9 % höherer Anteil an gehindert diffundierendem Wasser ermittelt. Die verschiedenen Werte sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Abhängigkeit D von Δ und β .

β [mg/cm]*	Δ [ms]	15 ms	25 ms	50 ms	100 ms	200 ms
4.7	D [$10^{-12} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]	1.84	1.58	1.46	1.45	1.28
22.6	D [$10^{-12} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]	1.82	1.58	1.46	1.45	1.28

*Die Massenkonzentration besitzt die vollständige Einheit mg/(cm Füllhöhe)

Tabelle 13: Abhängigkeit p_b von Δ und β .

β [mg/cm]*	Δ [ms]	15 ms	25 ms	50 ms	100 ms	200 ms
4.7	p_b [-]	4.6 %	5.2 %	5.6 %	6.0 %	6.5 %
22.6	p_b [-]	4.2 %	5.2 %	5.6 %	6.0 %	6.5 %

*Die Massenkonzentration besitzt die vollständige Einheit mg/(cm Füllhöhe)

4.1.4 Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten

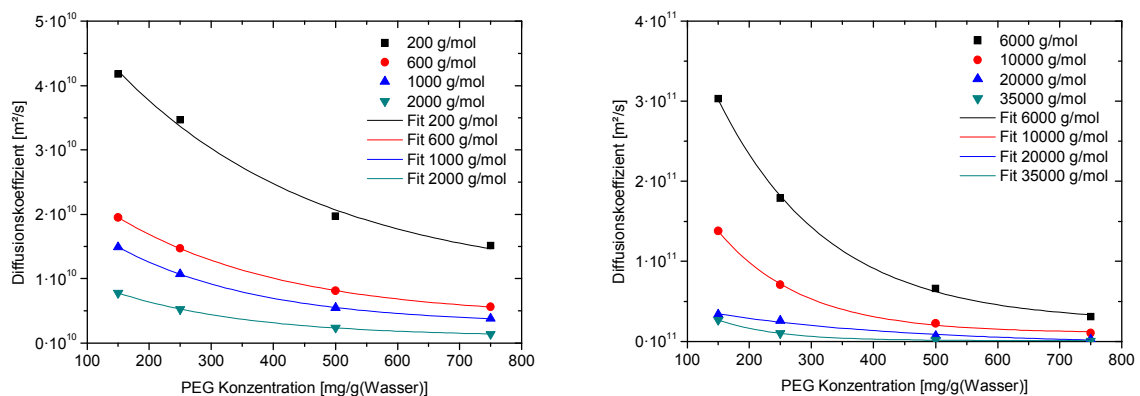


Abbildung 41: Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von PEG Molekülen in einem Molmassenbereich von 200 – 2000 g/mol (links) und 6000 – 35000 g/mol (rechts).

In diesem Kapitel wird der Einfluss der Konzentration auf den Diffusionskoeffizienten von PEG Molekülen gezeigt. Die untersuchten PEG Moleküle liegen in einem Größenbereich von 200 – 35000 g/mol. Hierzu werden Konzentrationen in einem Bereich von 150 mg/g Wasser bis 750 mg/g Wasser eingestellt und der freie Diffusionskoeffizient gemessen. Die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Konzentration für PEG Moleküle mit einer Molmasse von 200-2000 g/mol ist in Abbildung 41 links dargestellt. Für größere PEG Moleküle mit einer molaren

4. Ergebnisse

Masse von 6000 – 35000 g/mol ist eine entsprechende Auftragung auf der rechten Seite dieser Abbildung gezeigt. In beiden Abbildungen ist zu erkennen, dass unabhängig von der molaren Masse der Diffusionskoeffizient mit zunehmender Konzentration abnimmt. Die Abnahme könnte einem exponentiellen Verlauf folgen. Beispielsweise wird für PEG 1000 ein Diffusionskoeffizient von $1.49 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ bei einer Konzentration von 150 mg/g Wasser gemessen. Wird die Konzentration auf 750 mg/g Wasser erhöht, so beträgt der Diffusionskoeffizient nur $3.81 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Dieser Diffusionskoeffizient entspricht somit etwa einem Viertel des Diffusionskoeffizienten bei geringerer Konzentration. Absolut beträgt der Unterschied $1.11 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Für ein PEG höherer molarer Masse wie PEG 20000 beträgt der relative Anteil des Diffusionskoeffizienten bei höherer Konzentration nur noch acht Prozent, allerdings ist der absolute Unterschied mit $3.09 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ deutlich geringer.

Insgesamt zeigt sich also, dass je höher die Molmasse des PEGs ist, desto geringer ist die absolute Abnahme des Diffusionskoeffizienten, wenn die Konzentration der PEG Moleküle gesteigert wird. Relativ gesehen verhält es sich allerdings genau andersherum.

4.2 Standard-Nanokapseln

Bevor die Standard-Nanokapseln modifiziert werden können und die Auswirkung der veränderten Kapselstruktur studiert werden kann, gilt es zuvor ein hinsichtlich der Permeabilität reproduzierbares Nanokapselsystem zu finden. Hierzu werden zunächst zwei Aufarbeitungswege bei der Synthese miteinander verglichen (siehe Anhang Kapitel 8.5.1). Anschließend wird die Auswirkung der Wahl der Tensidmoleküle auf verschiedene Parameter wie den Kapselradius und die Permeabilität untersucht. Des Weiteren wird das Verhältnis von Propargyl-2-cyanoacrylat zu *n*-Butyl-2-cyanoacrylat variiert und ebenfalls die Auswirkung auf die verschiedenen Parameter betrachtet. Solange kein anderes Verhältnis angegeben ist, bestehen die Kapseln stets aus 50 mol% nBCA und 50 mol% PCA. Im weiteren Verlauf wird anstelle „mol%“ nur „%“ als Angabe der Zusammensetzung verwendet.

4.2.1 Reproduzierbarkeit

In diesem Kapitel werden im Wesentlichen zwei verschiedene Aufarbeitungsmethoden zum Umdispersieren der PACA-Nanokapseldispersionen miteinander verglichen. Außerdem wird der Effekt weiterer Einflussparameter studiert.

Die übliche Aufarbeitungsmethode zum Umdispersieren von (wassergefüllten) PACA-Nanokapseldispersionen ist das Abtrennen der organischen Phase mittels einer Zentrifuge. Nach erfolgter Abtrennung wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und redispersiert. Bei diesem Verfahren tritt oftmals eine Gelbildung auf und es wird keine Dispersion erhalten. Außerdem zeigen einige Dispersionen kein Wassersignal bei höheren Gradientenstärken.

Alternativ bietet es sich an das Cyclohexan bei milder Temperatur (45 °C) abzdampfen. In diesem Fall wird der Dispersion zunächst eine weitere Menge Wasser zugesetzt.

Als Erstes wird der Effekt der Aufarbeitungsmethode auf den hydrodynamischen Radius untersucht. In Abbildung 42 ist links die Auftragung des hydrodynamischen Radius in Abhängigkeit der Aufarbeitungsmethode dargestellt. Im rechten Diagramm ist die entsprechende Standardabweichung des Radius wiedergegeben. Wenn nicht anders aufgeführt, ist im weiteren Verlauf dieser Arbeit immer die Anzahlverteilung bezüglich des hydrodynamischen Radius gemeint. Volumenbezogene Verteilungen sind entsprechend gekennzeichnet ($r_{H,Vol}$).

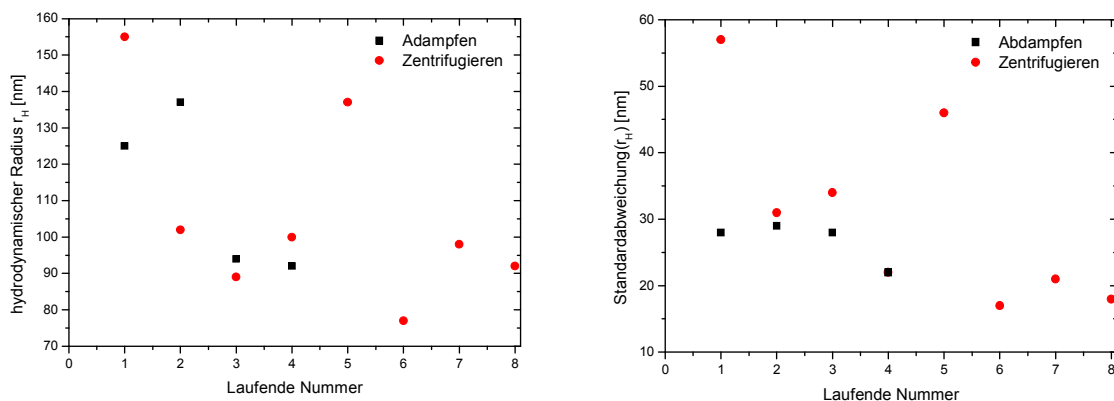


Abbildung 42: Links: Der hydrodynamische Radius in Abhängigkeit von der gewählten Aufarbeitungsmethode (Schwarz: Abdampfen; rot: Zentrifugieren). Rechts: Die entsprechenden Standardabweichungen.

In obenstehender Abbildung ist zu erkennen, dass die hydrodynamischen Radien mitunter stark streuen. Für die Abdampfmethode liegen die Radien in einem

4. Ergebnisse

Größenbereich von 92 nm bis 137 nm bei einem Mittelwert von 112 nm. Die Standardabweichung weist Werte zwischen 22 nm und 29 nm auf.

Für die mittels Zentrifugieren umdispergierten Nanokapseldispersionen wird für den hydrodynamischen Radius ein Bereich von 77 nm bis 155 nm erreicht. Der Mittelwert beträgt hier 112 nm und die Standardabweichung liegt zwischen 18 nm und 57 nm.

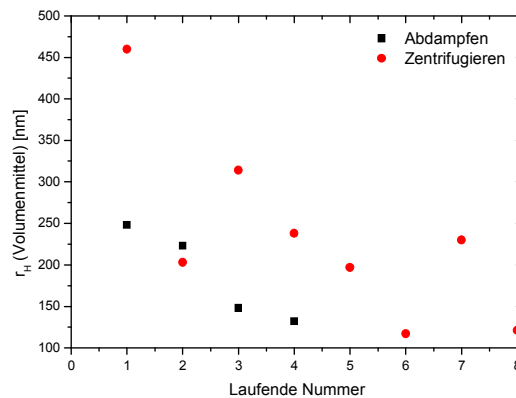


Abbildung 43: Das Volumenmittel des hydrodynamischen Radius in Abhängigkeit von der gewählten Aufarbeitungsmethode.

Für die Auswertung der Stejskal-Tanner Auftragungen sowie für die Berechnung der Permeabilitäten ist auch das Volumenmittel des hydrodynamischen Radius bedeutsam. Die Abhängigkeit des volumengewichteten Radius von der gewählten Aufarbeitungsmethode ist in Abbildung 43 gezeigt. Für das Um-dispergieren mittels Abdampfen werden Werte zwischen 132 nm und 248 nm erhalten. Der Mittelwert beträgt 188 nm. Werden die Dispersionen zentrifugiert, dann variieren die Werte von 117 nm bis 460 nm. Der Mittelwert beträgt in diesem Fall 235 nm.

Im Folgenden werden die Effekte der zwei verschiedenen Aufarbeitungsmethoden auf verschiedene Eigenschaften untersucht, die aus den PFG-NMR-Experimenten hervorgehen. Es sollte vorher jedoch geklärt werden, wie reproduzierbar überhaupt eine PFG-NMR Messung ist und ob dasselbe Experiment mit einer identischen Probe an verschiedenen Geräten zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

Zunächst wurde ein Experiment an einer Dispersion dreimal hintereinander durchgeführt. Die Probe wurde dabei zwischen den Experimenten nicht bewegt. Die relevanten Parameter, die nach der Auswertung des Experiments erhalten

4. Ergebnisse

wurden, sind in Tabelle 14 aufgeführt. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass ein Experiment 28.4 h gedauert hat. Die mittleren Austauschzeiten variieren zwischen 0.08 s und 0.09 s. Der relative Anteil des gehinderten Wassers variiert zwischen 0.018 und 0.019. Die Diffusionskoeffizienten nehmen mit laufender Nummer um weniger als 1 % zu.

Tabelle 14: Mittels PFG-NMR-Experiment erhaltene Parameter t_b , p_b , D_a und D_b .

Lfd. Nr.	Startzeit [h]	t_b [s]	p_b [-]	D_a [$10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$]	D_b [$10^{-12} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$]
1	0	0.09	0.018	7.81	4.96
2	28.4	0.08	0.019	7.85	4.99
3	64.6	0.08	0.019	7.93	5.08

Auch die Abweichungen zwischen den zwei zur Verfügung stehenden Geräten sind gering und liegen im Bereich des Messfehlers. Für diesen Vergleich wurde eine andere Probe ausgewertet. Wird mit dem 400 MHz Gerät eine Austauschzeit von 0.05 s erhalten, so beträgt diese beim 500 MHz Gerät 0.04 s. Die Verkapselungseffizienz liegt beim 400 MHz Gerät bei 0.006 und bei der Durchführung des Experiments am 500 MHz Gerät bei 0.008. Der freie Diffusionskoeffizient unterscheidet sich unwesentlich und beträgt $7.92 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (400 MHz) bzw. $8.04 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (500 MHz). Für diese Probe rauscht die Messung bei einer Diffusionszeit von 240 ms am 400 MHz Gerät, sodass für die Auswertung an beiden Geräten lediglich die Diffusionszeiten von 60 ms und 120 ms herangezogen wurden.

Aufgrund der reproduzierbaren Messungen an den verschiedenen Geräten in Abhängigkeit der Zeit sowie je nach verwendetem NMR-Spektrometer können somit nachfolgend die Reproduzierbarkeitsstudien durchgeführt werden:

Die Auswirkungen der gewählten Aufarbeitungsmethoden auf die mittlere Austauschzeit und auf die effektive Permeabilität sind in Abbildung 44 dargestellt. Es lässt sich feststellen, dass die Werte für die durch Zentrifugieren aufgearbeiteten Dispersionen einer höheren Schwankung unterliegen. Des Weiteren zeigt sich, dass sich die mittleren Austauschzeiten in einem ähnlichen Größenbereich von 0.03 s bis 0.08 s befinden. Für die durch Zentrifugieren aufgearbeiteten Dispersionen treten zusätzlich mittlere Austauschzeiten im Bereich 0.20 s bis 0.22 s auf. Die Standardabweichung bei der Abdampfmethode

4. Ergebnisse

beträgt 0.01 s, wobei beim Zentrifugieren eine Standardabweichung von 0.07 s erhalten wird.

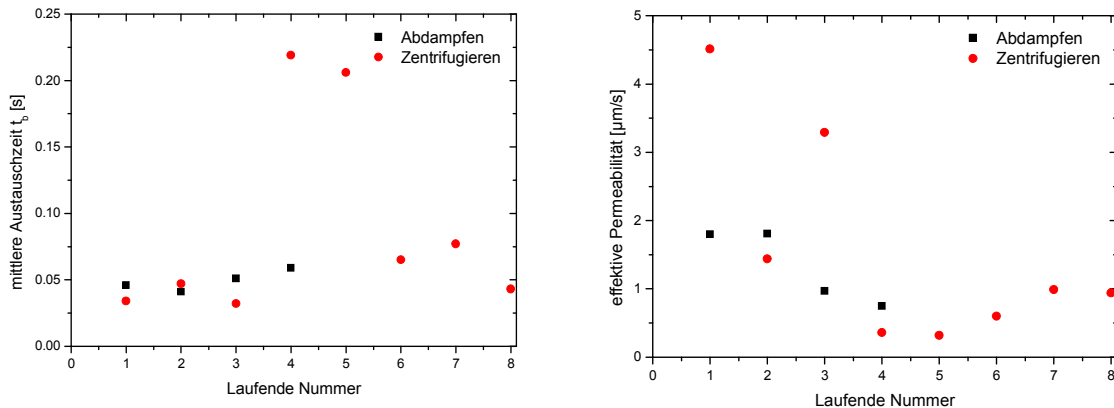


Abbildung 44: Mittlere Austauschzeit (links) und effektive Permeabilität (rechts) für verschiedene PACA-Nanokapseldispersionen in Abhängigkeit von der gewählten Aufarbeitungsmethode (schwarz: Abdampfen; rot: Zentrifugieren).

Für die effektive Permeabilität werden mittels Aufarbeitung durch Abdampfen Werte zwischen $0.75 \mu\text{m/s}$ und $1.81 \mu\text{m/s}$ erhalten. Die Standardabweichung beträgt $0.48 \mu\text{m/s}$. Im Gegensatz dazu liegen bei der Zentrifugiermethode die Permeabilitäten zwischen $0.32 \mu\text{m/s}$ und $4.51 \mu\text{m/s}$. Die Standardabweichung ist in diesem Fall $1.43 \mu\text{m/s}$. Die Mittelwerte von $1.33 \mu\text{m/s}$ für die Abdampfmethod und $1.56 \mu\text{m/s}$ für das Zentrifugieren unterscheiden sich dabei nicht deutlich voneinander.

Hinsichtlich des Anteils des eingekapselten Wassers lässt sich an dieser Stelle kein Urteil bilden, da die Dispersionen in unterschiedlich starkem Maße aufkonzentriert werden mussten, um ein ausreichend starkes Messsignal zu erhalten. Deswegen wird das Produkt aus eingekapseltem Anteil p_b und dem freien Diffusionskoeffizienten D_a von Wasser berechnet und miteinander verglichen, damit eine Vergleichbarkeit unter den verschiedenen Dispersionen gegeben ist (unter der Annahme, dass der Diffusionskoeffizient von Wasser steigt, wenn die Kapselkonzentration erhöht wird). Die Auftragung ist ebenso wie der freie Diffusionskoeffizient selbst gegen die verschiedenen Ansätze in Abbildung 45 aufgeführt. Es ist zu erkennen, dass die Werte für den freien Diffusionskoeffizienten für beide Aufarbeitungsmethoden variieren. Wird das Produkt aus D_a und p_b gebildet, so befinden sich alle Werte auf einem ähnlichen Niveau zwischen

4. Ergebnisse

$0.02 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ und $0.17 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. Lediglich für die Aufarbeitungsmethode durch Zentrifugieren ergibt sich ein deutlicher Ausreißer mit $0.88 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$.

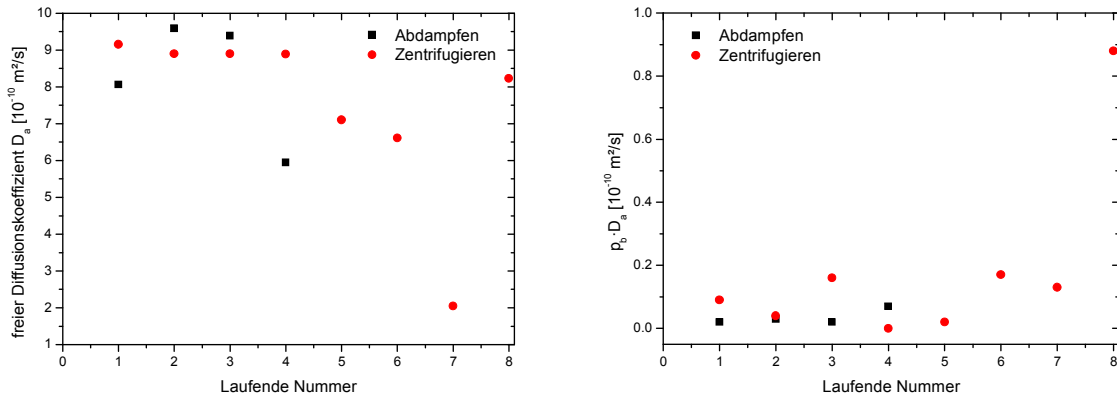


Abbildung 45: Auftragung des freien Diffusionskoeffizienten (links) sowie des Produkts aus dem Anteil des eingekapselten Wassers p_b und dem freien Diffusionskoeffizienten D_a von Wasser (rechts) gegen die verschiedenen durchgeführten Ansätze jeweils in Abhängigkeit von der Aufarbeitungsmethode.

4.2.2 Variation der Tensidart und –menge sowie der Waschflüssigkeit

Nachdem die Auswirkungen der Aufarbeitungsmethode für das Umdispergieren der Nanokapseldispersionen untersucht wurden, soll nun auf die Effekte verschiedener Tensidkonzentrationen und –arten eingegangen werden. Aus diesem Grunde werden die Tenside Dodecyltrimethylammoniumchlorid (DTAC) und Natrium-1-dodecansulfonat (NDS) in unterschiedlichen Mengen von 5 mg bis 40 mg pro 100 mL miteinander verglichen. Des Weiteren wurde die Aufarbeitungsmethode durch Abdampfen an dieser Stelle angepasst (vgl. experimenteller Teil Kapitel 3.1.1). In den folgenden Kapiteln wird zunächst der Einfluss der zu variierenden Parameter auf die Größenverteilung und anschließend auf die Permeabilität sowie Verkapselungseffizienz, mittlere Austauschzeit und freien Diffusionskoeffizienten von Wasser studiert.

4.2.2.1 Einfluss auf die Größenverteilung

In diesem Kapitel wird zunächst eine Charakterisierung der mit NDS stabilisierten Dispersionen vorgenommen. Der Einfluss der Tensidmasse auf den hydrodynamischen Radius ist in Abbildung 46 wiedergegeben. Bei der Auftragung der

4. Ergebnisse

Anzahlverteilung gegen die Masse ist zu erkennen, dass die Radien zwischen 115 nm (30 mg NDS) und 157 nm (10 mg NDS) schwanken. Über alle Dispersionen wird ein Mittelwert von 140 nm erhalten. Die Standardabweichung beträgt im Mittel 45 nm. Insgesamt lässt sich kein Trend zwischen Radius und Tensidmasse erkennen.

Für die volumengewichtete Verteilung liegen die Radien zwischen 201 nm (30 mg NDS) und 324 nm (10 mg NDS). Im Mittel über alle Nanokapseldispersionen wird ein Radius von 248 nm berechnet.

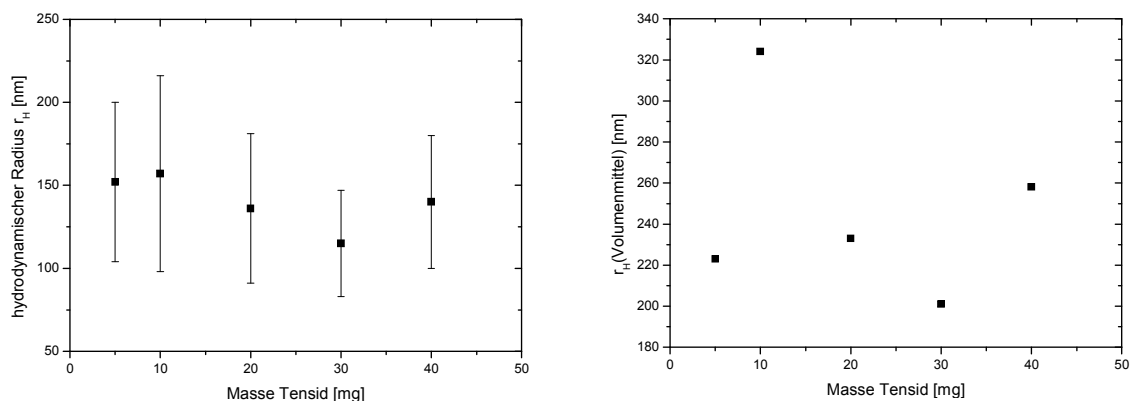


Abbildung 46: Links: Abhängigkeit des hydrodynamischen Radius von der Masse an NDS; rechts: Einfluss der Masse an NDS auf die Volumenverteilung des hydrodynamischen Radius.

Die Veränderung der Anzahlverteilung des mittleren hydrodynamischen Radius über einen Zeitraum von 20 Tagen wurde für die mit 5 mg, 30 mg und 40 mg NDS stabilisierten Dispersionen überprüft. Die Ergebnisse sind in Abbildung 47 aufgezeigt. Über den Zeitraum von 20 Tagen zeigen sich nur geringfügige Veränderungen. Der mittlere hydrodynamische Radius der mit 5 mg NDS stabilisierten Dispersion steigt um 10 nm von 153 nm auf 163 nm an. Werden 30 mg NDS verwendet, so erfolgt ein Anstieg von 116 nm auf 122 nm. Mit 40 mg NDS wird insgesamt eine Abnahme des mittleren Radius um 1 nm von 143 nm auf 142 nm beobachtet.

4. Ergebnisse

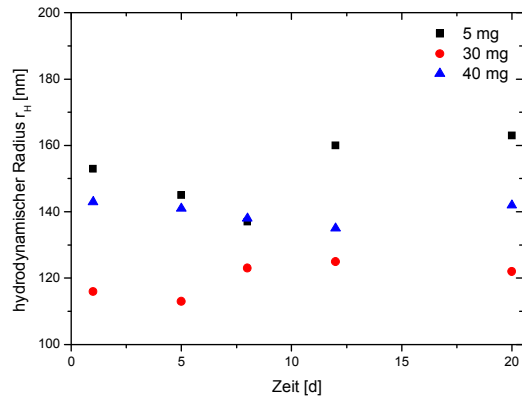


Abbildung 47: Entwicklung des mittleren hydrodynamischen Radius innerhalb von 20 Tagen in Abhängigkeit der NDS Tensidkonzentration.

Neben dem Tensid NDS wurde eine vergleichbare Messreihe mit dem Tensid DTAC durchgeführt. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Abbildung 48 bis Abbildung 55 gezeigt. In Abbildung 48 sind zunächst die Abhängigkeiten der Anzahl- und Volumenverteilung des hydrodynamischen Radius aufgeführt. Bezüglich der Anzahlverteilung lassen sich Radien zwischen 114 nm (10 mg) und 196 nm (5 mg) feststellen. Der Mittelwert beträgt 137 nm. Die durchschnittliche Standardabweichung beläuft sich auf 47 nm. Für die Dispersion, die mit 5 mg DTAC stabilisiert wurde, wird der mit Abstand größte hydrodynamische Radius ermittelt. Auch ist hier die Standardabweichung mit 90 nm besonders hoch. Alle anderen Radien liegen auf einem ähnlichen Größenniveau.

Für die volumenbezogene Größenverteilung ergeben sich Radien zwischen 264 nm (10 mg) und 651 nm (39 mg). Der Mittelwert liegt bei 422 nm.

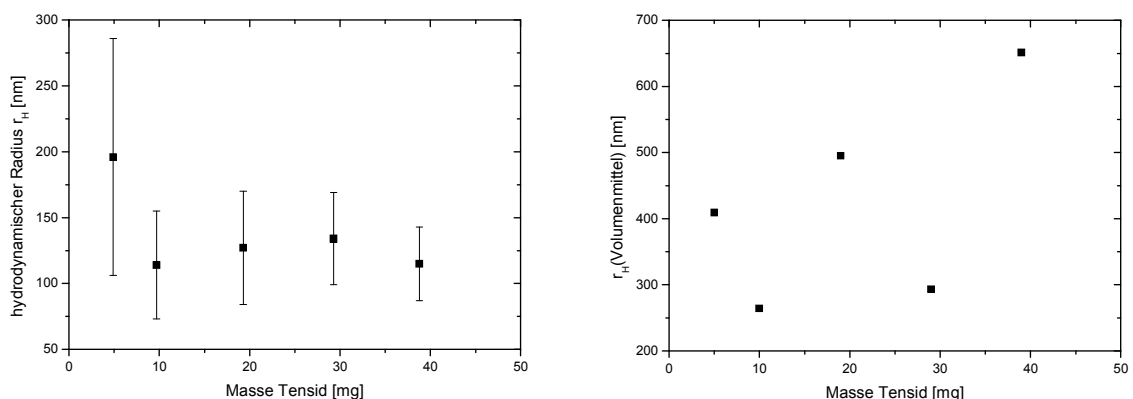


Abbildung 48: Abhängigkeit des hydrodynamischen Radius von der Masse an DTAC (links) und Einfluss der Masse an DTAC auf die Volumenverteilung des hydrodynamischen Radius (rechts).

4. Ergebnisse

Abbildung 49 zeigt den zeitlichen Verlauf von der Entwicklung des mittleren hydrodynamischen Radius bezüglich der Anzahlverteilung. Dargestellt sind die Verläufe für die Nanokapseldispersionen, welche mit 19 mg bis 39 mg DTAC stabilisiert wurden. Für die geringste Menge (19 mg) betrug der Radius zunächst 128 nm. Innerhalb von 14 Tagen findet anschließend eine Abnahme des Radius von 128 nm auf 104 nm statt und nach insgesamt 19 Tagen wird ein Radius von 121 nm erhalten. Wird die DTAC Menge auf 29 mg erhöht, dann beträgt der Radius zunächst 136 nm und nimmt innerhalb von 19 Tagen auf 119 nm ab. Werden 39 mg DTAC verwendet, dann erhöht sich der Radius innerhalb von 14 Tagen von 115 nm auf 125 nm. Eine Messung nach 19 Tagen konnte nicht durchgeführt werden.

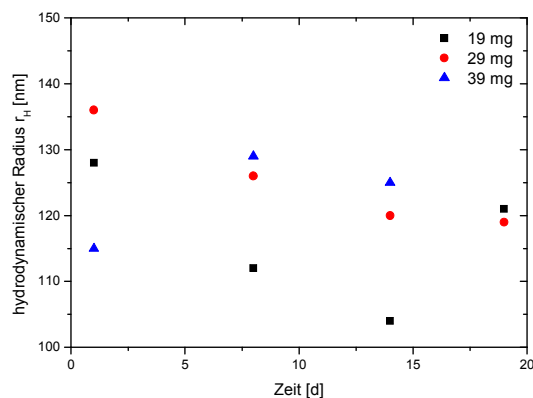


Abbildung 49: Entwicklung des mittleren hydrodynamischen Radius innerhalb von 19 Tagen in Abhängigkeit der DTAC Tensidkonzentration. Eine Messung nach 19 Tagen für die Messreihe mit einer Masse von 39 mg wurde nicht durchgeführt.

4.2.2.2 Einfluss auf die Permeabilität

Nachdem die Abhängigkeiten des hydrodynamischen Radius von der Tensidart und -menge untersucht wurden, folgt nun eine Behandlung der durch die Stejskal-Tanner Auftragung erhaltenen Parameter, insbesondere der effektiven Permeabilität. Erneut wird zunächst das Tensid NDS, gefolgt von DTAC, studiert.

In Abbildung 50 sind die Zusammenhänge zwischen der mittleren Austauschzeit bzw. der effektiven Permeabilität mit der Menge an eingesetzten Tensid NDS dargestellt. Im Mittel beträgt die Austauschzeit 0.29 s. Ein minimaler Wert von 0.17 s wird bei Einsatz von 30 mg NDS erreicht. Die maximale Austauschzeit in dieser Messreihe beträgt 0.44 s, wenn 20 mg NDS verwendet werden.

4. Ergebnisse

Entsprechend wird bei 20 mg NDS eine minimale effektive Permeabilität von $0.17 \mu\text{m/s}$ erhalten. Das Maximum tritt außerdem bei Einsatz einer Masse von 10 mg NDS mit einer effektiven Permeabilität von $0.42 \mu\text{m/s}$ auf. Der Mittelwert über alle Messungen beträgt $0.31 \mu\text{m/s}$.

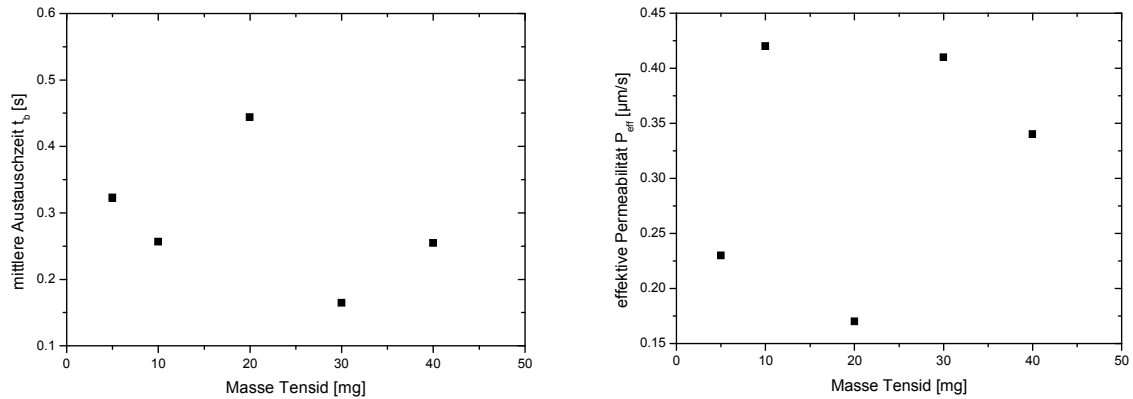


Abbildung 50: Mittlere Austauschzeit (links) und effektive Permeabilität (rechts) in Abhängigkeit von der verwendeten Masse an NDS.

Bei der Betrachtung der Verkapselungseffizienz in Abhängigkeit von der Menge an NDS (Abbildung 51) zeigt sich ein Anstieg der Menge an eingekapseltem Wasser mit Zunahme der Masse an Tensid. Für die geringste Masse (5 mg) wird ein Wert von $p_b = 0.0001$ erhalten. Mit der größten Tensidmenge (40 mg) beträgt $p_b = 0.0067$. Die mittlere Verkapselungseffizienz beträgt 0.0017.

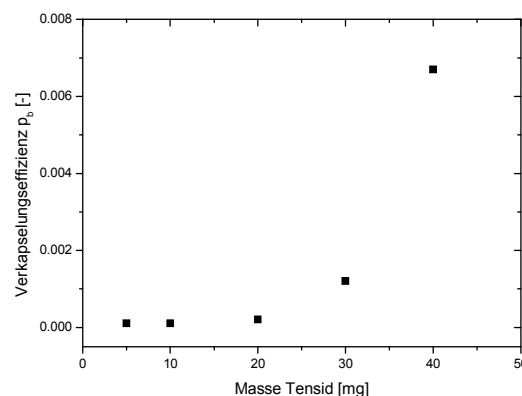


Abbildung 51: Einfluss der eingesetzten Menge an NDS auf die Verkapselungseffizienz.

Die gemessenen freien Diffusionskoeffizienten für Wasser weisen Werte zwischen $1.24 \cdot 10^{-9} \text{m}^2\text{s}^{-1}$ und $2.16 \cdot 10^{-9} \text{m}^2\text{s}^{-1}$ auf. Es ist kein eindeutiger Trend zwischen dem Diffusionskoeffizienten und der Tensidmenge zu erkennen. Allerdings zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Diffusionskoeffizienten, wenn die beiden höchsten

4. Ergebnisse

Werte der Tensidmasse im Vergleich zu den drei geringsten Mengen verglichen werden. Im Mittel wird ein Diffusionskoeffizient von $1.81 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ erhalten. Eine entsprechende Auftragung zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten von Wasser und der Tensidmenge ist in Abbildung 52 aufgeführt.

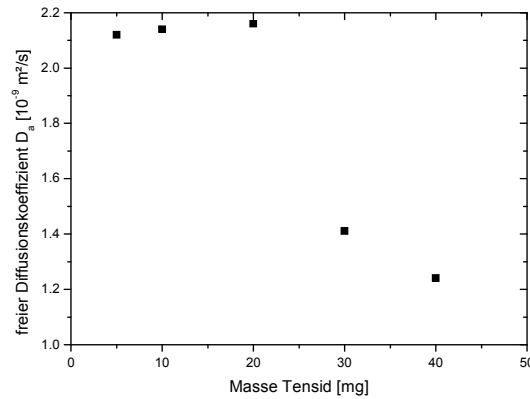


Abbildung 52: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten und der NDS Tensidmasse.

In einem letzten Schritt wurde die Reproduzierbarkeit der Kapselsynthese untersucht. Dabei wurden dieselben Parameter wie im vorherigen Experiment betrachtet. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Parameter. Es ist zu erkennen, dass die Anzahlverteilung des hydrodynamischen Radius zwischen 118 nm und 140 nm schwankt. Der Mittelwert beträgt 131 nm und die Standardabweichung 10 nm. Für die volumenbezogene Verteilung wird ein Mittelwert von 247 nm berechnet und die Standardabweichung weist erneut einen Wert von 10 nm auf. Insgesamt werden Verteilungen zwischen 233 nm und 250 nm erhalten.

Tabelle 15: Reproduzierbarkeit der PACA-Nanokapselsynthese (40 mg NDS) über drei Kapselansätze. Zudem sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (STABW) angegeben.

#	r_H [nm]	$r_{H,Vol}$ [nm]	t_b [s]	P_{eff} [$\mu\text{m}/\text{s}$]	p_b [-]	D_a [$10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]
1	140±40	258	0.25	0.34	0.0067	1.24
2	136±52	233	0.56	0.14	0.0001	2.10
3	118±30	250	0.33	0.25	0.0003	2.10
MW	131	247	0.38	0.24	0.0024	1.81
STABW	10	10	0.16	0.10	0.0031	0.50

4. Ergebnisse

Die Austauschzeiten befinden sich in einem Bereich zwischen 0.25 s und 0.56 s, sodass sich ein Mittelwert von 0.38 s ergibt. Die Standardabweichung beträgt in diesem Fall 0.16 s. Bei der Umrechnung in die effektive Permeabilität werden Werte zwischen 0.14 $\mu\text{m/s}$ und 0.34 $\mu\text{m/s}$ erhalten. Der Mittelwert liegt hier bei 0.24 $\mu\text{m/s}$. Die Standardabweichung beträgt 0.10 $\mu\text{m/s}$. Für die mittels NDS stabilisierten Dispersionen werden Anteile von gehindert diffundierendem Wasser zwischen 0.0001 und 0.0067 erhalten. Der Mittelwert ist demnach 0.0024 und die Standardabweichung beträgt 0.0031. Für den freien Diffusionskoeffizienten für Wasser wird im Mittel ein Wert von $1.81 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ erhalten. Die Werte schwanken dabei zwischen $1.24 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ und $2.10 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$.

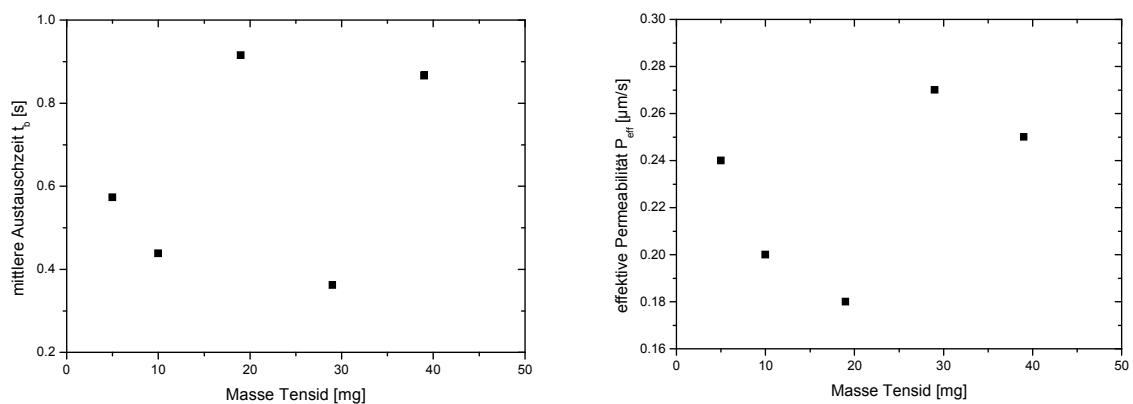


Abbildung 53: Mittlere Austauschzeit (links) und effektive Permeabilität (rechts) in Abhängigkeit der verwendeten Masse an DTAC.

Auch von den mittels DTAC stabilisierten Nanokapseln wurden verschiedene Stejskal-Tanner Auftragungen vorgenommen. Hier konnten mittlere Austauschzeiten in einem Bereich von 0.36 s (29 mg) und 0.92 s (19 mg) ermittelt werden. Der Mittelwert beträgt 0.63 s. Werden aus den Austauschzeiten die effektiven Permeabilitäten berechnet, so werden Werte zwischen 0.18 $\mu\text{m/s}$ und 0.27 $\mu\text{m/s}$ erhalten. Die entsprechenden Auftragungen sind Abbildung 53 zu entnehmen. Links sind die mittlere Austauschzeit und rechts die effektive Permeabilität in Abhängigkeit der verwendeten Tensidmenge dargestellt.

4. Ergebnisse

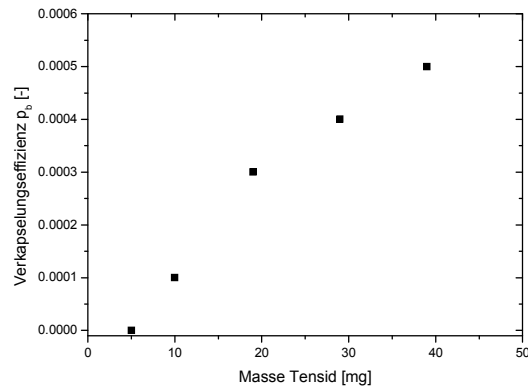


Abbildung 54: Einfluss der eingesetzten Menge an DTAC auf die Verkapselungseffizienz.

Bei der Betrachtung der Verkapselungseffizienz in Abhängigkeit von der Masse des eingesetzten Tensids (Abbildung 54) fällt auf, dass der Anteil des eingekapselten Wassers von 0.00003 (5 mg) auf bis zu 0.0005 (39 mg) zunimmt. Im Mittel wird eine Verkapselungseffizienz von 0.0003 erhalten.

Die verschiedenen freien Diffusionskoeffizienten, die je nach verwendeter Menge DTAC erhalten werden, sind in Abbildung 55 gezeigt. Die Werte bewegen sich zwischen einem Minimum von $2.06 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (5 mg) und einem Maximalwert von $2.13 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (39 mg). Im Durchschnitt beträgt der freie Diffusionskoeffizient $2.10 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

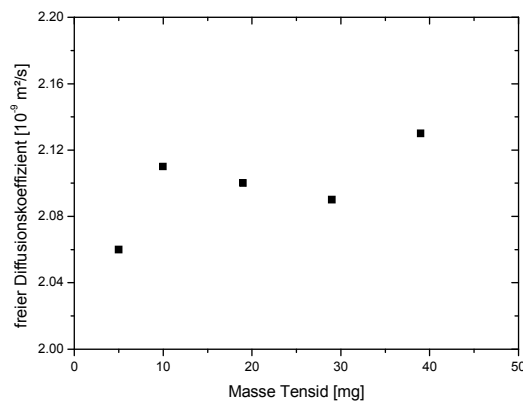


Abbildung 55: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten und der DTAC Tensidmasse.

Auch für den Stabilisator DTAC wird eine Reproduzierbarkeitsstudie durchgeführt. Es wurde in diesem Fall eine Tensidmenge von 29 mg zur Stabilisierung der Nanokapseldispersionen eingesetzt. Die entsprechenden Daten sind Tabelle 16 zu entnehmen. Bei den drei Ansätzen wurden bezüglich der Anzahlverteilung

4. Ergebnisse

mittlere hydrodynamische Radien zwischen 109 nm und 141 nm erhalten. Der Mittelwert liegt hier bei 128 nm und die Standardabweichung beträgt 16 nm. Wird die Volumenverteilung betrachtet, so ergeben sich Werte zwischen 293 nm und 750 nm (Mittelwert: 504 nm; Standardabweichung: 188 nm). Die Austauschzeiten der drei Dispersionen liegen in einem Bereich zwischen 0.36 s und 1.16 s. Der Mittelwert beträgt für die Austauschzeit 0.88 s bei einer Standardabweichung von 0.45 s. Es ergeben sich effektive Permeabilitäten zwischen 0.14 $\mu\text{m/s}$ und 0.27 $\mu\text{m/s}$. Der entsprechende Mittelwert beträgt 0.21 $\mu\text{m/s}$ und die Standardabweichung ist 0.07 $\mu\text{m/s}$. Außerdem ist im Mittel ein Anteil von 0.0004 der Wassermoleküle eingekapselt. Die Werte schwanken hier zwischen Anteilen von 0.0004 und 0.0005. Wird der freie Diffusionskoeffizient betrachtet, so werden Werte zwischen $2.09 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und $2.16 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ vorgefunden. Im Durchschnitt wird ein Wert von $2.12 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ erhalten.

Tabelle 16: Reproduzierbarkeit der PACA-Nanokapselsynthese (40 mg NDS) über drei Kapselansätze. Zudem sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (STABW) angegeben.

#	r_H [nm]	$r_{H,Vol}$ [nm]	t_b [s]	P_{eff} [$\mu\text{m/s}$]	p_b [-]	D_a [$10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$]
1	134 \pm 35	293	0.36	0.27	0.0004	2.09
2	109 \pm 36	750	1.16	0.22	0.0005	2.16
3	141 \pm 50	469	1.12	0.14	0.0004	2.11
MW	128	504	0.88	0.21	0.0004	2.12
STABW	16	188	0.45	0.07	0.0000	0.04

4.2.2.3 Einfluss der Waschflüssigkeit auf die Größenverteilung und die Permeabilität

In den vorausgegangenen Kapiteln wurde stets Diethylether als Waschflüssigkeit während des Herstellungsprozess der PACA-Nanokapseldispersionen verwendet. Tabelle 17 zeigt den Einfluss weiterer organischer Lösungsmittel auf die verschiedenen relevanten Parameter des betrachteten Kapselsystems. Die hydrodynamischen Radien (Anzahlverteilung) liegen je nach verwendetem Lösungsmittel in unterschiedlichen Größenordnungen vor. So wird mit Toluol der geringste Radius von 86 nm erhalten. Mit Chloroform liegt der Radius am höchsten mit 172 nm. Werden die volumenbezogenen Radien betrachtet zeigen

4. Ergebnisse

Chloroform (210 nm) und Dichlormethan (208 nm) die geringsten Werte. Ein Maximalwert wird mit Diethylether (293 nm) erhalten.

Werden die NMR-Experimente ausgewertet, so fällt auf, dass für die Dispersionen bei denen Chloroform oder Dichlormethan eingesetzt werden, kein Wassersignal im Bereich höherer Gradientenstärken beobachtet werden kann. Eine Auswertung ist deshalb nicht möglich.

Für die restlichen drei Dispersionen ergeben sich effektive Permeabilitäten zwischen $0.04 \mu\text{m/s}$ (Toluol) und $0.36 \mu\text{m/s}$. Die Verkapselungseffizienzen liegen zwischen 0.0004 (Diethylether) und 0.0058 (Ethylacetat). Die Diffusionskoeffizienten variieren zwischen $1.96 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (Ethylacetat) und $2.09 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (Diethylether).

Tabelle 17: Einfluss der Waschflüssigkeit auf verschiedene Parameter der Dispersion bzw. des Dispersionsmediums.

Substanz	r_H [nm]	$r_{H,Vol}$ [nm]	t_b [s]	P_{eff} [$\mu\text{m/s}$]	p_b [-]	D_a [$10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$]
Chloroform	172±45	210	-	-	-	-
Dichlormethan	150±38	208	-	-	-	-
Diethylether	134±35	293	0.36	0.27	0.0004	2.09
Toluol	86±32	250	1.93	0.04	0.0005	2.04
Ethylacetat	114±28	241	0.31	0.26	0.0058	1.96

4.2.3 Variation der Monomeranteile

Eine weitere Fragestellung ist, ob die Zusammensetzung der Nanokapseln bezüglich der Polymerhülle einen Einfluss auf die Größenverteilung und die durch die Stejskal-Tanner Auftragung erhaltenen Parameter besitzt. Hierzu wurden für die im vorherigen Kapitel beschriebenen Tenside das Verhältnis zwischen nBCA und PCA variiert. In den nachfolgenden Abschnitten sind die Auswirkungen auf die verschiedenen Parameter dargestellt.

4. Ergebnisse

4.2.3.1 Einfluss auf die Größenverteilung

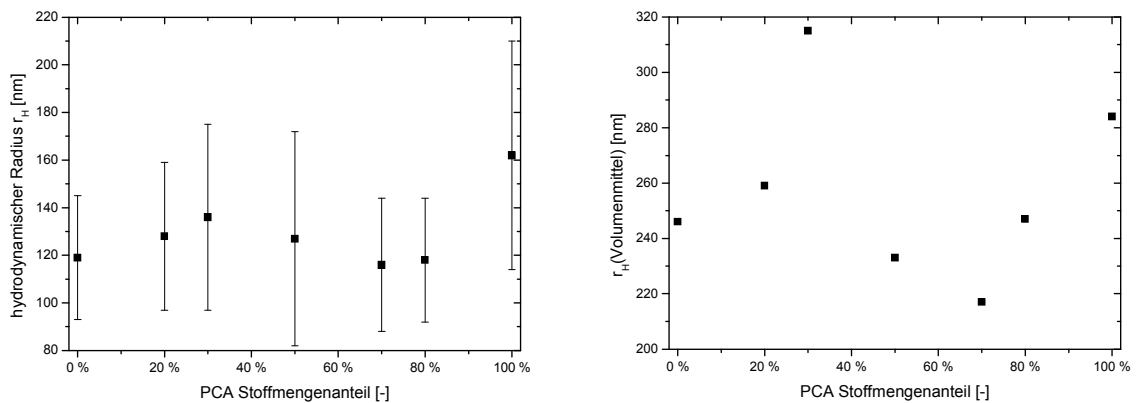


Abbildung 56: Einfluss der Polymermembranzusammensetzung auf die anzahlgewichtete (links) und volumengewichtete (rechts) Verteilung des hydrodynamischen Radius bei Verwendung von NDS als Stabilisator.

Die Abhängigkeit des hydrodynamischen Radius von der Zusammensetzung der Polymermembran einer mit NDS stabilisierten Nanokapseldispersion ist in Abbildung 56 wiedergegeben. Auf der x-Achse ist dabei der Stoffmengenanteil des PCA Monomers im Verhältnis zum nBCA Monomer aufgetragen. Bei Blick auf den anzahlgewichteten hydrodynamischen Radius zeigt sich, dass der größte hydrodynamische Radius für reine Polypropargyl-2-cyanoacrylat Kapseln erhalten wird. Mit einem Anteil von mindestens 20 % nBCA werden im Mittel geringere Radien von 128 nm erhalten. Die Standardabweichung ist für Kapseln mit einem Anteil von 50 % bzw. 100 % am höchsten.

Bei Betrachtung der volumengewichteten Verteilungen werden insgesamt stets größere Radien erhalten. Angefangen von einem Stoffmengenanteil von 0 % PCA wird zunächst bei 30 % PCA-Anteil ein Maximum durchlaufen, gefolgt von einem Minimum bei 70 % PCA. Danach erfolgt wieder ein Anstieg des Radius bis 100 % PCA-Anteil. Ein ähnlicher, aber in der Form abgeschwächter Verlauf wird auch für die Anzahlverteilung beobachtet. Insgesamt variieren die Radien in einem Bereich von 217 nm (70 % PCA) bis 315 nm (30 % PCA).

4. Ergebnisse

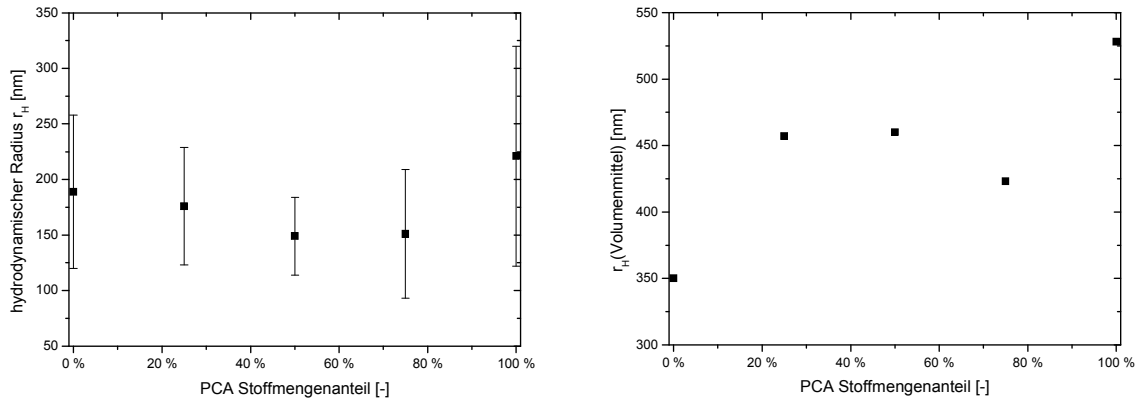


Abbildung 57: Einfluss der Polymermembranzusammensetzung auf die anzahlgewichtete (links) und volumengewichtete (rechts) Verteilung des hydrodynamischen Radius bei Verwendung von DTAC als Stabilisator.

Wird anstelle von NDS das Tensid DTAC verwendet, dann bewegen sich alle Radien, die durch die Anzahlverteilung erhalten werden, auf einem ähnlichen Größenniveau. Im Mittel wird ein Radius von 177 nm erhalten. Der geringste Radius beträgt für eine Mischung aus 50 % PCA und 50 % nBCA 149 nm. Der höchste Wert von 221 nm tritt bei der Synthese von reinen Polypropargylcyanoacrylat Nanokapseln auf. Die Abhängigkeit des anzahlbezogenen mittleren hydrodynamischen Radius ist im linken Teil von Abbildung 57 dargestellt. Im rechten Teil ist der volumengewichtete mittlere hydrodynamische Radius gezeigt. Ein Minimum wird mit reinen *n*-Butyl-2-cyanoacrylat Nanokapseln generiert. Der Radius beträgt hier 350 nm. Kapseln mit einem Anteil von 100 % PCA besitzen den größten mittleren Radius (528 nm).

4.2.3.2 Einfluss auf die Permeabilität

In diesem Kapitel wird der Einfluss der Kapselmembranzusammensetzung auf die Austauschprozesse von Wasser durch die Membran dargestellt. Außerdem wird die Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von der veränderten Polymerzusammensetzung studiert.

4. Ergebnisse

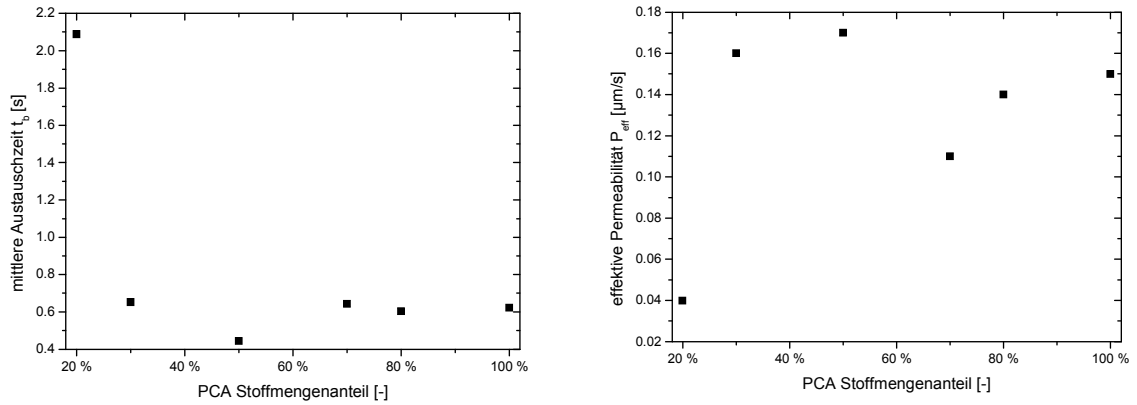


Abbildung 58: Abhängigkeit der mittleren Austauschzeit (links) und der effektiven Permeabilität (rechts) vom Stoffmengenanteil an PCA an der mit NDS stabilisierten Nanokapselmembran.

Für das Tensid NDS sind die Zusammenhänge in Abbildung 58 (Austauschzeit und Permeabilität) und Abbildung 59 (Verkapselungseffizienz) aufgeführt. Es wird deutlich, dass die mittlere Austauschzeit im Bereich von 30 % PCA bis 100 % PCA Stoffmengenanteil relativ konstant bleibt und zwischen 0,44 s und 0,65 s variiert. Für 20 % PCA-Anteil wird jedoch eine deutlich höhere mittlere Austauschzeit mit 2,09 s erreicht. Wird nur nBCA für die Kapselpräparation eingesetzt, so lässt sich die Stejskal-Tanner Auftragung nicht auswerten. Üblicherweise ist die Zerfallskurve mit der geringsten Diffusionszeit am weitesten in Richtung positiver x-Werte verschoben, gefolgt von der nächstgrößeren Diffusionszeit und so weiter. In diesem Fall ist die Reihenfolge verkehrt herum. Wird ein bestimmter hydrodynamischer Radius überschritten, so tritt dieses Phänomen auf. Eine Auswertung ist dann nicht möglich.

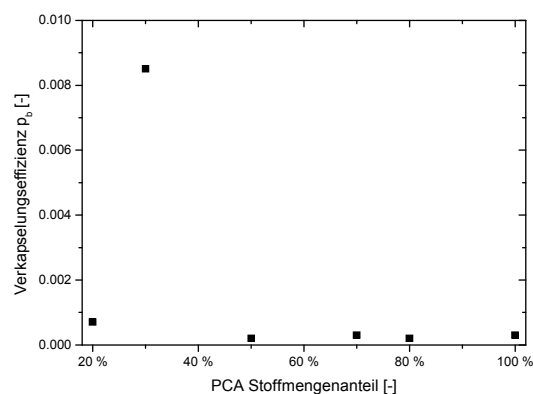


Abbildung 59: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz vom Stoffmengenanteil an PCA an der mit NDS stabilisierten Nanokapselmembran.

4. Ergebnisse

Für die effektive Permeabilität zeigt sich ein entgegengesetztes Bild. Mit einem Anteil von 20 % PCA wird die geringste effektive Permeabilität von $0.04 \mu\text{m/s}$ erhalten. Es folgen größere Werte für die Permeabilität ($0.11 \mu\text{m/s}$ bis $0.17 \mu\text{m/s}$), wenn der PCA-Anteil erhöht wird.

Bis auf die Kapselmembran, welche zu 30 % aus PCA Monomer aufgebaut ist (0.0085) weisen alle Dispersionen einen ähnlichen Wert für den Anteil eingekapselten Wassers auf. Die Werte liegen in einem Bereich von 0.0002 bis 0.0007 . Die geringsten Werte werden für Nanokapseldispersionen mit Kapselmembranen, die zu einem hohen Anteil aus PCA bestehen, generiert.

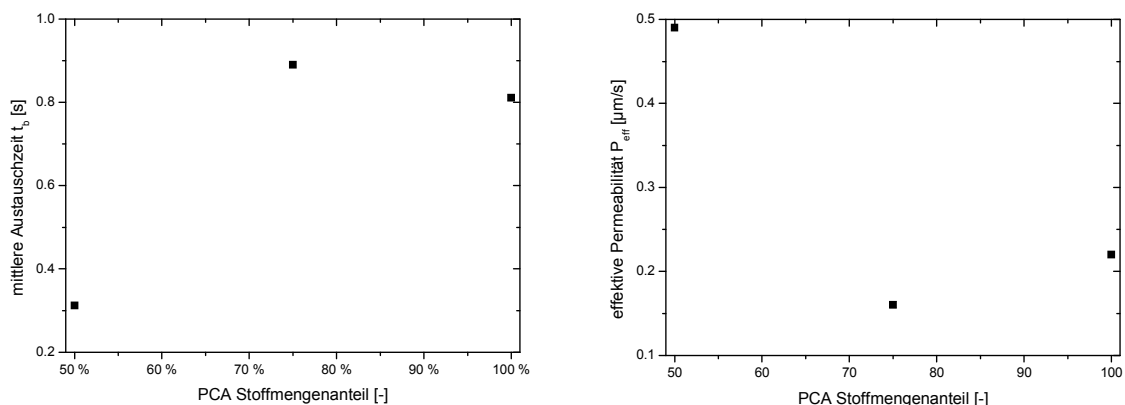


Abbildung 60: Abhängigkeit der mittleren Austauschzeit (links) und der effektiven Permeabilität (rechts) vom Stoffmengenanteil an PCA an der mit DTAC stabilisierten Nanokapselmembran.

Wird DTAC als Stabilisator verwendet, dann kann insgesamt nur für drei Dispersionen eine saubere Auswertung der Stejskal-Tanner Auftragung vorgenommen werden. Für Zusammensetzungen mit 0 % und 25 % PCA-Anteil ist die Auswertung der Stejskal-Tanner Auftragung aus dem gleichen Grund wie im vorherigen Abschnitt beschrieben nicht anwendbar. Für die drei restlichen Zusammensetzungen von 50 % bis 100 % PCA-Anteil wird für die Zusammensetzung von 50 % PCA die geringste mittlere Austauschzeit (0.31 s), aber die höchste effektive Permeabilität ($0.49 \mu\text{m/s}$) erhalten. Die weiteren Werte können Abbildung 60 entnommen werden.

Abbildung 61 können die zu den Dispersionen zugehörigen Verkapselungseffizienzen entnommen werden. Die Werte liegen zwischen 0.0025 und 0.0081 . Das Maximum befindet sich bei einem Anteil von 75 % PCA und der geringste Anteil wird gemessen, wenn reine Polypropargyl-2-cyanoacrylat Nanokapseln hergestellt werden.

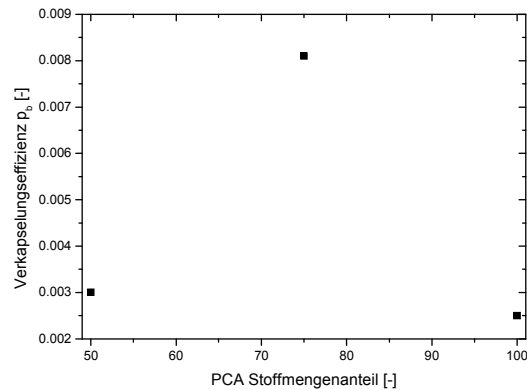


Abbildung 61: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz vom Stoffmengenanteil an PCA an der mit DTAC stabilisierten Nanokapselmembran.

4.2.4 Permeabilitätsprofil

Für eine mittels DTAC stabilisierte Nanokapseldispersion wird in einem nächsten Schritt ein Permeabilitätsprofil aufgenommen. Die Kapselhülle besteht hier zu 50 % aus nBCA und zu 50 % aus PCA. Zunächst werden Polyethylenglykole, die Molmassen zwischen 600 g/mol und 15000 g/mol aufweisen, als Sondenmoleküle verwendet. Die effektiven Permeabilitäten der hier betrachteten Moleküle müssen aufgrund des langsamen Austauschverhaltens dieser Moleküle in einem zeitaufgelösten Experiment untersucht werden.

Hierfür ist es notwendig, zunächst den freien Diffusionskoeffizienten der betrachteten Sondenmoleküle zu ermitteln, um einen Gradienten zu finden, bei dem nur noch ausschließlich die gehindert diffundierenden Sondenmoleküle zu beobachten sind.

Die Untersuchungen an den freien PEG Molekülen mit Molmassen zwischen 600 g/mol und 15000 g/mol sind in Abbildung 62 aufgeführt. Dabei sind im linken Teil der Abbildung die Messungen für PEG Moleküle mit einer mittleren Molmasse von 600 g/mol bis 2000 g/mol aufgeführt. Rechts sind die Auftragungen für Molmassen zwischen 10000 g/mol und 15000 g/mol dargestellt. Die mittels linearer Regression

4. Ergebnisse

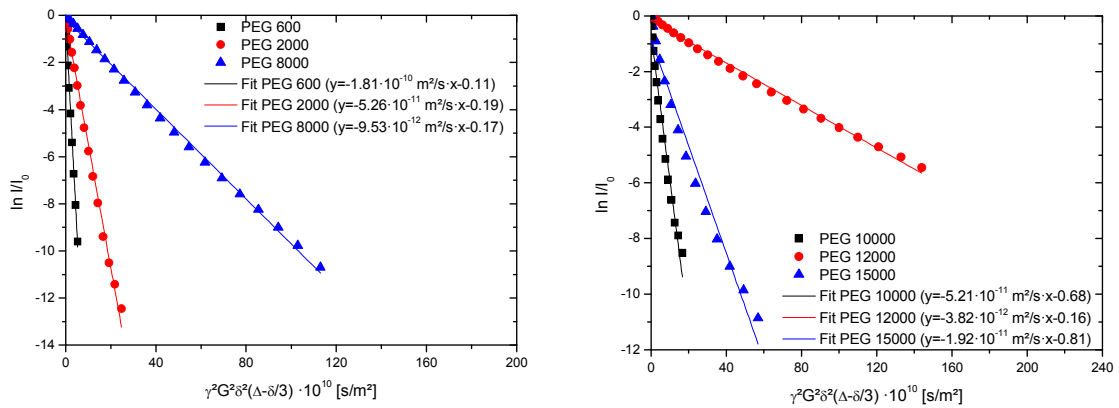


Abbildung 62: Stejskal-Tanner Auftragungen für die verschiedenen untersuchten PEG Moleküle. Links: PEG 600 - PEG 8000; rechts: PEG 10000 - PEG 15000.

erhaltenen Diffusionskoeffizienten der PEG Moleküle befinden sich außerdem in Tabelle 18. Unterstützend zeigt Abbildung 63 die entsprechende Auftragung des Diffusionskoeffizienten gegen die Molmasse der PEG. Es ist zu erkennen, dass der Diffusionskoeffizient generell mit abnehmender molarer Masse sinkt. Dies gilt jedoch nicht durchgängig. Beispielsweise ist der Diffusionskoeffizient von PEG 12000 kleiner als der von PEG 15000. In der Abbildung in rot gekennzeichnet ist außerdem eine lineare Regression, die einen Zusammenhang zwischen dem Diffusionskoeffizienten und der molaren Masse der PEG Moleküle herstellt.

Tabelle 18: Freie Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit der Molmasse der PEG Sonden.

M [g/mol]	D [$m^2 s^{-1}$]
600	$1.81 \cdot 10^{-10}$
2000	$5.26 \cdot 10^{-11}$
8000	$9.53 \cdot 10^{-12}$
10000	$5.21 \cdot 10^{-11}$
12000	$3.82 \cdot 10^{-12}$
15000	$1.92 \cdot 10^{-11}$

Insgesamt werden Geschwindigkeitskonstanten in einem Wertebereich zwischen 0.027 min^{-1} (15000 g/mol) und 0.085 min^{-1} (600 g/mol) erhalten. Die Geschwindigkeitskonstanten sind in Tabelle 19 aufgeführt. Aus den hier dargestellten Werten kann in einem nächsten Schritt die Halbwertszeit des Austauschvorgangs

4. Ergebnisse

berechnet werden. Alternativ ist es möglich die effektiven Permeabilitäten zu berechnen. Beide Werte werden ebenfalls in Tabelle 19 gezeigt.

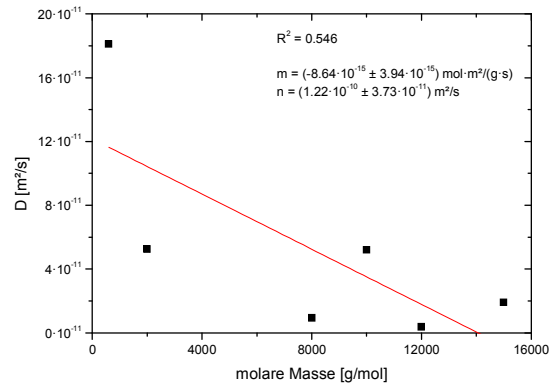


Abbildung 63: Auftragung der Diffusionskoeffizienten der freien PEG Sonden gegen deren molaren Massen.

Einen weiteren Überblick über die Halbwertszeiten in Abhängigkeit von der molaren Masse der PEG-Moleküle verschafft der linke Teil von Abbildung 64. Es ist zu erkennen, dass die Halbwertszeiten mit Zunahme der Molmasse von 8.155 min (600 g/mol) auf 25.672 min (15000 g/mol) anwachsen. Entsprechend wird für die effektive Permeabilität eine Abnahme von 0.0137 $\mu\text{m}/\text{min}$ auf 0.0044 $\mu\text{m}/\text{min}$ erzielt (Abbildung 64 rechts). Sowohl die Halbwertszeit als auch die effektive Permeabilität können mit der molaren Masse in einen linearen Zusammenhang gebracht werden. Die entsprechenden linearen Funktionen sind ebenfalls in den beiden Abbildungen aufzufinden.

Tabelle 19: Geschwindigkeitskonstanten k , Halbwertszeiten $t_{1/2}$ und P_{eff} in Abhängigkeit der molaren Masse des PEG Moleküls.

M [g/mol]	k [min⁻¹]	$t_{1/2}$ [min]	P_{eff} [$\mu\text{m}/\text{min}$]
600	0.085	8.155	0.0137
2000	0.055	12.603	0.0089
8000	0.047	14.748	0.0076
10000	0.042	16.504	0.0068
12000	0.043	16.120	0.0070
15000	0.027	25.672	0.0044

Neben den PEG Sonden wird außerdem das Austauschverhalten verschiedener kleiner organischer Moleküle untersucht. Hierzu zählen unter anderem kurzkettige Alkohole, Diole und organische Säuren. Außerdem wurden zum Beispiel

4. Ergebnisse

verschiedene Phosphate oder Phosphonate untersucht. Eine Auflistung aller Sondenmoleküle befindet sich im Anhang (Kapitel 8.4.1) und ermöglicht über die Molmasse eine Zuordnung zu den Datenpunkten in den im Folgenden gezeigten Diagrammen. Insgesamt wurden 13 Sondenmoleküle untersucht. Ziel dieser Untersuchungen soll es sein, den Einfluss von der Größe sowie der Polarität der verschiedenen Sondenmoleküle auf die im Experiment zu gewinnenden Parameter zu bestimmen. Es soll vor allem erkennbar werden, welche Moleküle einem schnelleren oder einem langsameren Austausch unterliegen und wovon dies abhängig ist.

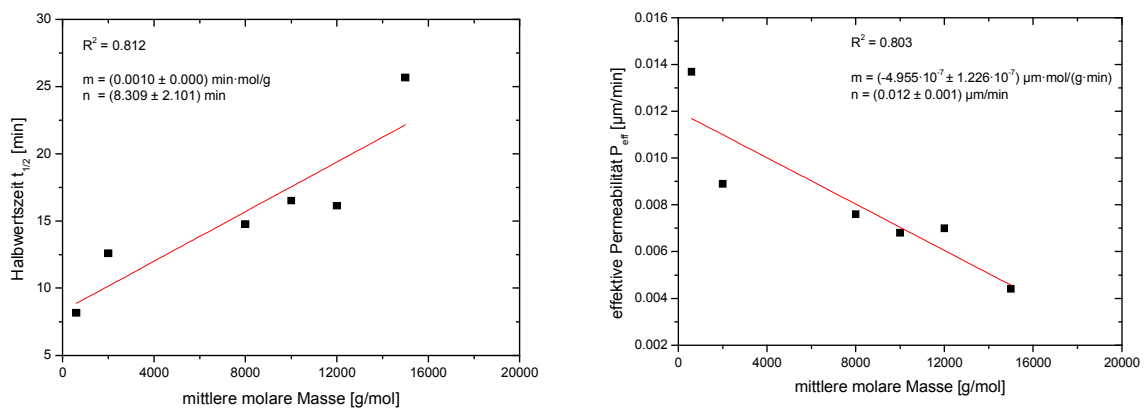


Abbildung 64: Dargestellt ist die Halbwertszeit (links) sowie die effektive Permeabilität (rechts) bei zeitgleich variierender mittlerer molarer Masse von PEG Molekülen in einem Größenbereich von 600 g/mol bis 15000 g/mol.

Auftragungen der mittleren Austauschzeit sowie der effektiven Permeabilität gegen die molare Masse der Sondenmoleküle sind in Abbildung 65 vorzufinden. Im linken Diagramm wird auf eine Darstellung des Datenpunkts für PEG 200 verzichtet, da die mittlere Austauschzeit hier mit 10.3 s einen deutlich höheren Wert aufweist.

Es zeigt sich ein zufälliges Muster bei der Verteilung der Datenpunkte in den beiden Diagrammen: 1,4-Dioxan mit einer molaren Masse von 88 g/mol weist eine effektive Permeabilität von $1.02 \mu\text{m}/\text{s}$ auf. 1,2-Butandiol hingegen, welches eine Molmasse von 90 g/mol besitzt, erreicht eine deutlich geringere effektive Permeabilität mit $0.28 \mu\text{m}/\text{s}$. Auch für Aceton (58 g/mol, $1.03 \mu\text{m}/\text{s}$) und Essigsäure (60 g/mol, $0.66 \mu\text{m}/\text{s}$) zeigen sich deutlich unterschiedliche Permeabilitäten, obwohl die Molmasse nahezu identisch ist. Ameisensäure (46 g/mol), Aceton, 1,2-Butandiol und DEMP (152 g/mol) besitzen hingegen trotz deutlichen

4. Ergebnisse

Unterschieden in den molaren Massen Permeabilitäten in einem Bereich von 1.00 – 1.03 $\mu\text{m/s}$. PEG 200 mit der größten molaren Masse erreicht die geringste effektive Permeabilität (0.02 $\mu\text{m/s}$). die größte Permeabilität von 1.54 $\mu\text{m/s}$ erreicht Acetonitril (41 g/mol).

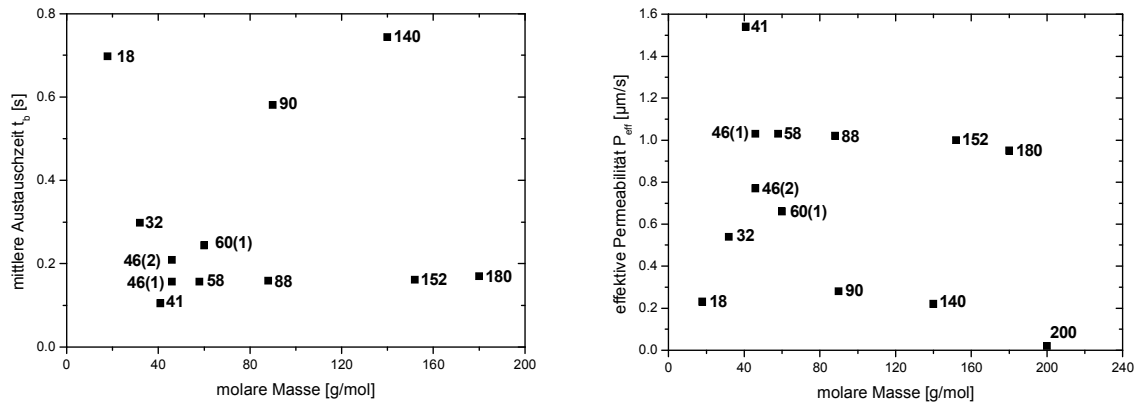


Abbildung 65: Mittlere Austauschzeit und effektive Permeabilität in Abhängigkeit von der molaren Masse verschiedener Sondenmoleküle. Bei der Auftragung der mittleren Austauschzeit gegen die molare Masse wurde auf eine Darstellung des Datenpunkts für PEG 200 (200 g/mol, 10.3 s) aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Neben der effektiven Permeabilität kann bei einer PFG-NMR Messung im Gleichgewicht auch der freie Diffusionskoeffizient des Sondenmoleküls sowie der Anteil der Moleküle am Gesamtvolumen bestimmt werden, der sich in den Nanokapseln befindet. Entsprechende Auftragungen in Abhängigkeit der molaren Masse der Sondenmoleküle zeigt Abbildung 66. Im linken Teil der Abbildung ist zu erkennen, dass der freie Diffusionskoeffizient mit zunehmender molarer Masse abnimmt. Während Wasser mit einer Molmasse von 18 g/mol den größten Diffusionskoeffizienten von $1.94 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ aufweist, besitzt PEG 200 mit 200 g/mol den geringsten Diffusionskoeffizienten. Dieser beträgt $0.40 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Dazwischen ordnen sich die weiteren Diffusionskoeffizienten an. Mit steigender Molmasse zeigt sich ein exponentieller Abfall des Diffusionskoeffizienten der verschiedenen Sonden.

Zwischen Verkapselungseffizienz und molarer Masse besteht keine Korrelation. Eine entsprechende Auftragung ist im rechten Teil von Abbildung 66 zu finden. Die Verkapselungseffizienz weist Werte zwischen 0.0002 (Ameisensäure, 46 g/mol) und 0.0056 (PEG 200, 200 g/mol) auf.

4. Ergebnisse

Anstelle der molaren Masse lassen sich die aus dem PFG-NMR-Experiment erhaltenen Parameter auch gegen die Hansen-Parameter (HSP) auftragen. Es folgen Auftragungen gegen Die Summe aller drei Hansen-Parameter (δ_{Gesamt}) sowie gegen den Anteil der van-der-Waals-Wechselwirkungen (δ_D), dem Wasserstoffbrückenbindungs Löslichkeitsparameter (δ_H) und dem Löslichkeitsparameter, der über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (δ_P) definiert wird.

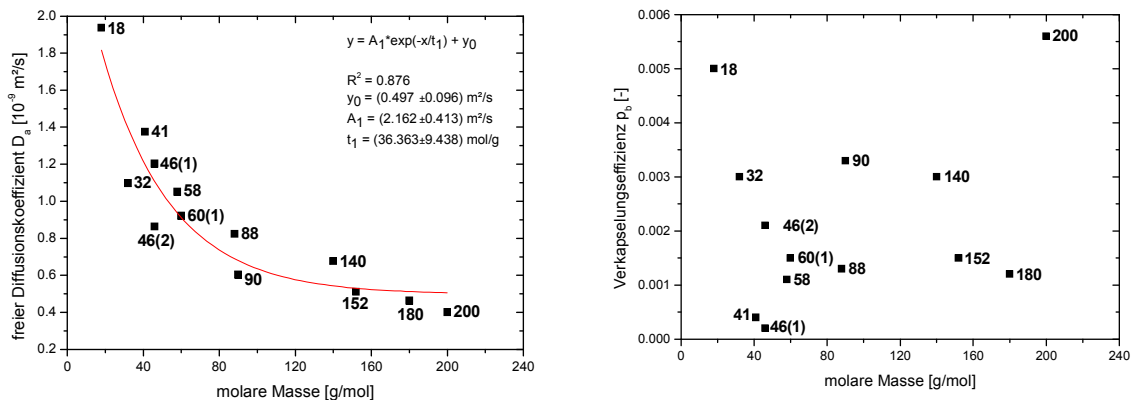


Abbildung 66: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten verschiedener Sondenmoleküle (links) sowie auch der Verkapselungseffizienz (rechts) von der molaren Masse der Sondenmoleküle.

In Abbildung 67 ist die effektive Permeabilität gegen die Summe aller HSP aufgetragen. Dabei sind die einzelnen Sondenmoleküle nach ihren Molmassen unterschiedlich klassifiziert worden. Die Legende der Abbildung zeigt entsprechende Informationen. Es ist zu erkennen, dass für Moleküle, die eine ähnliche Molmasse besitzen, eine annähernd lineare Korrelation zwischen Permeabilität und δ_{Gesamt} gefunden werden kann. Für den Molmassenbereich zwischen 30 und 50 g/mol lässt sich allerdings ein deutlicher Ausreißer vorfinden.

4. Ergebnisse

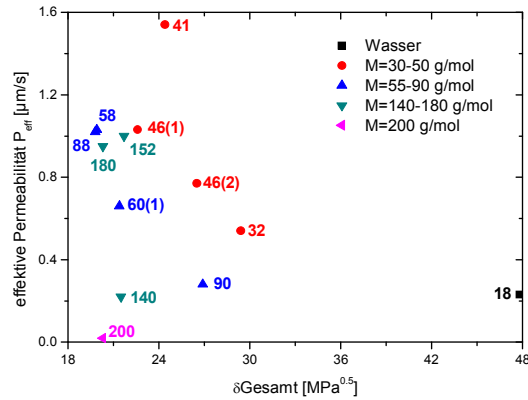


Abbildung 67: Auftragung der effektiven Permeabilität in Abhängigkeit des totalen Hansen-Parameters.

Die HSP setzen sich wie oben beschrieben insgesamt aus drei verschiedenen Parametern zusammen. Auftragungen der einzelnen Parameter befinden sich in Abbildung 68 und Abbildung 69. In Abbildung 68 ist dabei die effektive Permeabilität in Abhängigkeit von δD (links) und δP (rechts) dargestellt. Es können dabei keine einheitlichen Korrelationen zwischen der Permeabilität und den HSP vorgefunden werden. Einzig für Moleküle mit einem Molekulargewicht zwischen 140 g/mol und 180 g/mol zeigt sich ein linearer Anstieg der Permeabilität, wenn auch δD zunimmt.

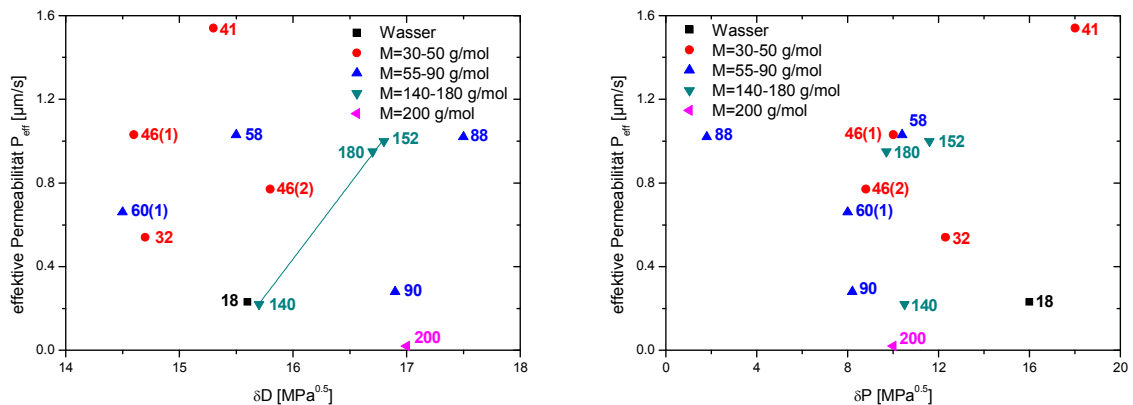


Abbildung 68: Darstellung der effektiven Permeabilität in Abhängigkeit des van-der-Waals-HSP (links) und des Dipol-Dipol-HSP (rechts).

In Abbildung 69 ist die effektive Permeabilität in Abhängigkeit des dritten HSP δH gezeigt. Auch hier ist zu erkennen, dass einige Moleküle mit unterschiedlichen δH -Werten ähnliche Permeabilitäten aufweisen. Dies gilt z.B. für Acetonitril ($6.1 \text{ MPa}^{0.5}$, $1.54 \mu\text{m/s}$) und DIMP ($6.2 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.95 \mu\text{m/s}$). Außerdem werden

4. Ergebnisse

Gruppen beobachtet, die eine ähnliche Permeabilität, aber auch völlig unterschiedliche δH -Werte zeigen: Die Moleküle Aceton ($7.0 \text{ MPa}^{0.5}$, $1.03 \text{ } \mu\text{m/s}$), 1,4-Dioxan ($9.0 \text{ MPa}^{0.5}$, $1.02 \text{ } \mu\text{m/s}$) und Ameisensäure ($14.0 \text{ MPa}^{0.5}$, $1.03 \text{ } \mu\text{m/s}$) weisen alle eine ähnliche Permeabilität auf.

Es ist eine deutliche Korrelation zwischen der effektiven Permeabilität und δH zu erkennen. Für die verschiedenen Molmassenbereiche von 30-50 g/mol, 55-90 g/mol und 140-180 g/mol wird jeweils eine lineare Abhängigkeit zwischen der Permeabilität und δH identifiziert. Dabei steigt die Permeabilität je kleiner δH in der einzelnen Molekulargewichtsklasse wird. Auffällig ist zudem, dass die linearen Fitfunktionen für die Molmassenbereiche 30-50 g/mol und 55-90 g/mol parallel zueinander verlaufen (Abbildung 69 rechts). Die Sondenmoleküle PEG 200 und Wasser liegen außerhalb der gewählten Molekulargewichte und werden in diesem Diagramm nicht dargestellt.

Für jeden Molmassenbereich lassen sich Quotienten aus den Sonden mit der höchsten effektiven ($P_{\text{eff,max}}$) und der geringsten effektiven Permeabilität ($P_{\text{eff,min}}$) berechnen, um eine entsprechende Selektivität zu erhalten. Die Selektivitäten für jede Gruppe sind in Tabelle 20 aufgeführt. Es wird deutlich, dass die Selektivität mit Erhöhung der Molmassen ansteigt.

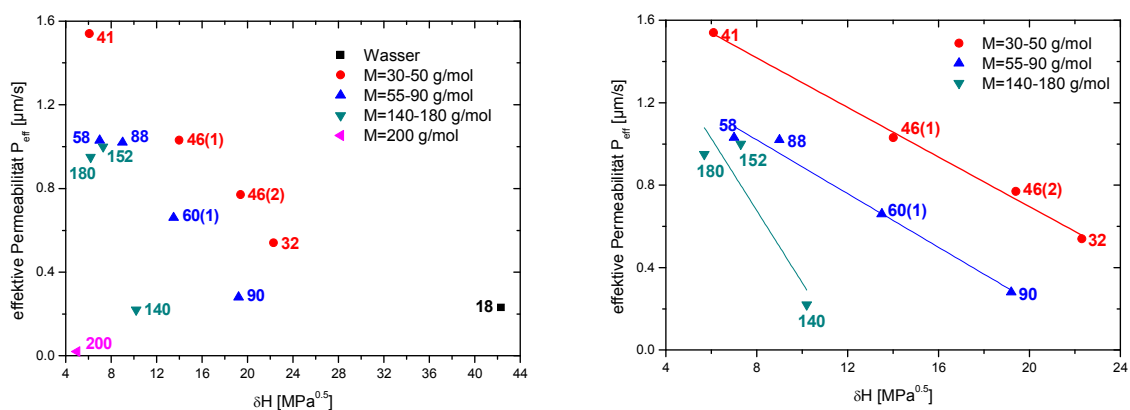


Abbildung 69: Abhängigkeit der effektiven Permeabilität vom Wasserstoffbrückenbindung-HSP. Links: Mit Berücksichtigung der Sonden Wasser und PEG 200; rechts: Unter Vernachlässigung der Sonden Wasser und PEG 200.

Wird aufgrund der vorangegangenen Erkenntnisse versucht anstelle der molaren Masse eine Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten und der Verkapselungseffizienz vom Wasserstoffbrückenbindungsparameter nach Hansen δH zu erzeugen, so zeigt sich für den Diffusionskoeffizienten im Bereich von

4. Ergebnisse

30-55 g/mol und 55-90 g/mol eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten mit Zunahme des HSP. Für den Bereich 140-180 g/mol ist hingegen eine Zunahme zu erkennen.

Für die Verkapselungseffizienz kann für die verschiedenen Molmassenbereiche eine verschieden starke exponentielle Zunahme des eingekapselten Anteils an Sondenmolekülen mit Anstieg von δH angenommen werden. Lediglich für den Bereich 140-180 g/mol ist hingegen eine lineare Zunahme zu erkennen. Die Auftragungen sind in Abbildung 70 gezeigt.

Tabelle 20: Berechnete Selektivität in Abhängigkeit der drei Molmassenbereiche. $P_{\text{eff,max}}$ kennzeichnet die Sonde mit der höchsten und $P_{\text{eff,min}}$ die Sonde mit der geringsten effektiven Permeabilität.

Molmassenbereich [g/mol]	Selektivität $\frac{P_{\text{eff,max}}}{P_{\text{eff,min}}}$ [-]
30–50	2.85
55–90	3.68
140–180	4.55

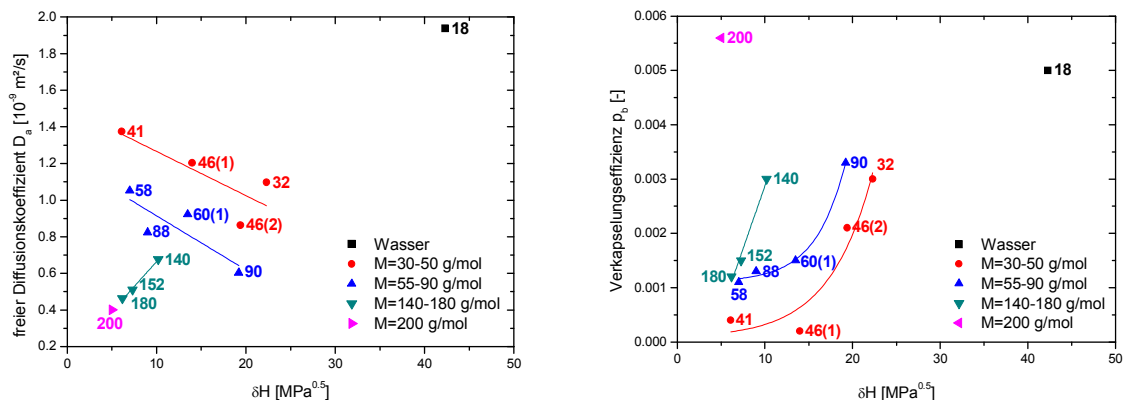


Abbildung 70: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten verschiedener Sondenmoleküle (links) sowie auch der Verkapselungseffizienz (rechts) von dem Wasserstoffbrückenbindungsparameter δH der Sondenmoleküle.

Neben der Permeabilität der Sondenmoleküle selbst wird untersucht, inwiefern die Sondenmoleküle die Permeabilität des Wassermoleküls beeinflussen können. Hier wurden zu den bereits oben betrachteten Molekülen außerdem weitere Additive analysiert. Eine Auftragung der effektiven Permeabilität von Wasser gegen die molare Masse der Additive zeigt Abbildung 71. Es ist insgesamt keine Korrelation zwischen den beiden Parametern zu erkennen. Es wird allerdings deutlich, dass

4. Ergebnisse

durch die Additivzugabe die Permeabilität von Wasser erhöht (Pyridin: 79 g/mol, 0.79 $\mu\text{m/s}$) und gesenkt (Glycerin: 92 g/mol, 0.13 $\mu\text{m/s}$; Trimethylphosphat: 140 g/mol, 0.13 $\mu\text{m/s}$) werden kann. Werden einzelne Stoffgruppen wie die verwendeten Alkohole, Diole oder die Phosphonate und Phosphate betrachtet, dann zeigt sich, dass für die Alkohole als auch für die Diole eine exponentielle Zunahme der effektiven Permeabilität beobachtet werden kann. In der Gruppe der Phosphorkomponenten ist auch eine Zunahme zu erkennen, diese unterscheidet sich jedoch in ihrem Verlauf deutlich von den anderen beiden Kurven.

Auch der freie Diffusionskoeffizient von Wasser und der eingekapselte Anteil an Wasser werden durch die Additivzugabe beeinflusst. Entsprechende Auftragungen sind in Abbildung 72 gezeigt. Der Diffusionskoeffizient sinkt dabei stets durch Additivzugabe und erreicht Werte zwischen $1.84 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ für Acetonitril (41 g/mol) und $1.43 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ für Pyridin (79 g/mol). Für die einzelnen Stoffgruppen der Alkohole, Diole und Phosphorverbindungen ist zu erkennen, dass der freie Diffusionskoeffizient durch Einsatz von Additiven mit einer geringeren molaren Masse stärker verringert wird.

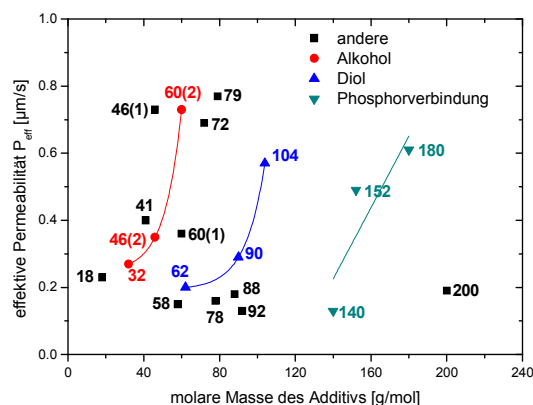


Abbildung 71: Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von Wasser von den molaren Massen der zugesetzten Additive.

Andererseits wird ersichtlich, dass die Verkapselungseffizienz stärker abnimmt, wenn Moleküle höherer Molmassen bei diesen drei Gruppen verwendet werden.

Die effektive Permeabilität kann außerdem auch hier gegen δH der verwendeten Additive aufgetragen werden (Abbildung 73). Je nach Stoffgruppe ergeben sich dann unterschiedliche Korrelationen. Für Alkohole und Diole wird mit Zunahme der Kohlenstoffanzahl ein exponentieller Anstieg der effektiven Permeabilität beobachtet (rote und blaue Kurve). Für die verschiedenen untersuchten

4. Ergebnisse

Phosphorkomponenten (grüne Ausgleichsgerade) zeigt sich im Gegenzug eine lineare Zunahme der effektiven Permeabilität, wenn δH und auch die molare Masse anwächst. Für die weiteren Additive, die sich nicht zusammenfassend verschiedenen Stoffgruppen zuordnen lassen kann keine Korrelation gefunden werden.

Einer weiteren Probe der als Sondenmolekül PEG 200 zugesetzt wurde wird 1-Propanol als Additiv hinzugefügt. Auch hier verändert sich die effektive Permeabilität von PEG 200. Statt zuvor $0.02 \mu\text{m/s}$ steigt die Permeabilität der Sonde auf $0.51 \mu\text{m/s}$ an.

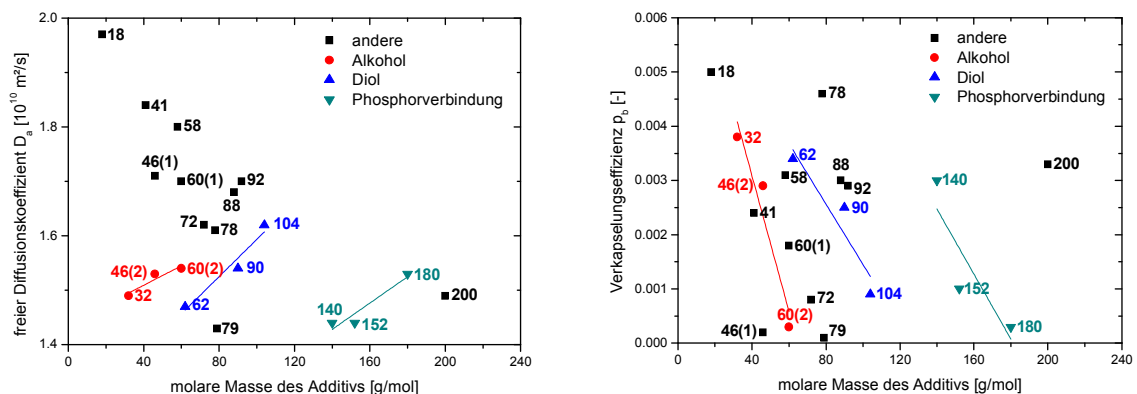


Abbildung 72: Einfluss der Additive, in Abhängigkeit der molaren Masse, auf den freien Diffusionskoeffizienten (links) sowie auf die Verkapselungseffizienz (rechts) von Wasser.

Des Weiteren zeigt sich ebenfalls stoffgruppenspezifisch eine Korrelation zwischen dem eingekapselten Anteil an Wasser in den Nanokapseln und δH der genutzten Additive. Dabei steigt im Mittel die Verkapselungseffizienz an, wenn δH erhöht wird. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 74 wiedergegeben. Für die einzelnen Stoffgruppen ist dieser Zusammenhang durch das Einfügen verschiedener Fitkurven zusätzlich markiert. Die Alkohole und Diole streben dabei Kurvenverläufe an, die zunächst steil ansteigen, um sich dann scheinbar einem Wert. Die Phosphorverbindungen zeigen einen linearen Trend.

4. Ergebnisse

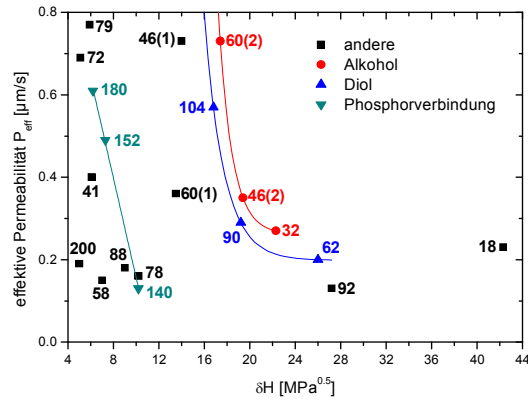


Abbildung 73: Darstellung der effektiven Permeabilität von Wasser in Korrelation mit δH der Additive.

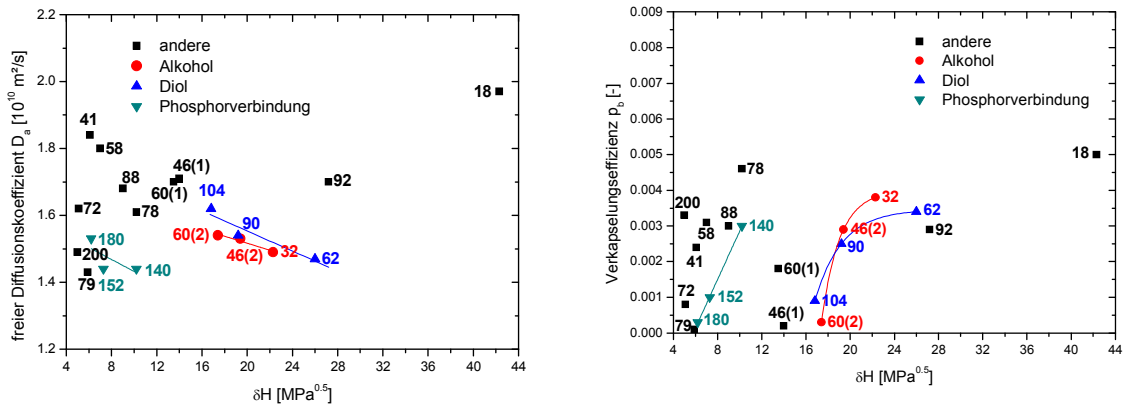


Abbildung 74: Zusammenhang zwischen der Verkapselungseffizienz (rechts) und δH der Additive sowie Abhängigkeit zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten (links) von Wasser und δH der Additive.

Weiterhin wird auch der Diffusionskoeffizient von Wasser durch die Zugabe der Additive beeinflusst. Eine entsprechende Auftragung des freien Diffusionskoeffizienten gegen δH der Additive ist ebenfalls in Abbildung 74 dargestellt. Auch hier zeigt sich eine Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten, wenn die oben genannten Stoffgruppen betrachtet werden. Dabei nimmt der freie Diffusionskoeffizient von Wasser exponentiell ab, wenn δH der Dirole als auch der Phosphorverbindungen erhöht wird. Für die Alkohole ist ebenfalls eine Abnahme zu erkennen, allerdings zeigt der Kurvenverlauf hier keine exponentielle Abnahme.

4.3 Chemisch vernetzte Nanokapseln

Neben den chemisch nicht vernetzten Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln wurden vernetzte Nanokapseln hergestellt (siehe Kapitel 3.1.2). Hier wurde zusätzlich zu den beiden zuvor verwendeten Monomeren nBCA und PCA 1,10-Decandiol-bis(2-cyanoacrylat) zur Vernetzung der Polymerketten eingesetzt. Im Folgenden wird zunächst der Effekt auf die Größenverteilung dargestellt und anschließend werden Studien zur Durchlässigkeit für verschiedene Moleküle aufgezeigt.

4.3.1 Einfluss auf die Größenverteilung

In Abbildung 75 ist der Einfluss des Vernetzungsgrads im Bereich von 0 mol% bis 3 mol% einer PACA-Nanokapselmembran auf den hydrodynamischen Radius der PACA-Nanokapseln gezeigt. Es ist zu erkennen, dass sich die Radien in einem Bereich von 145 nm bis 170 nm bewegen. Der geringste Wert wird dabei für die chemisch unvernetzten Nanokapseln erhalten. Das Maximum wird beobachtet, wenn 0.75 mol% Vernetzer eingesetzt werden. Der mittlere hydrodynamische Radius sinkt bei Verwendung höherer Vernetzeranteile wieder. Insgesamt liegen die mittleren hydrodynamischen Radien jedoch stets im Bereich der Verteilungsbreite der unvernetzten Nanokapseln ($145 \text{ nm} \pm 59 \text{ nm}$). Die Verteilungsbreiten variieren zwischen 47 nm (1.50 mol% Vernetzer) und 64 nm (0.75 mol% Vernetzer).

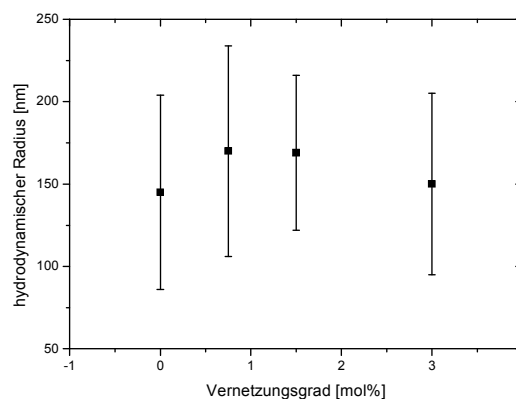


Abbildung 75: Einfluss des Vernetzungsgrads auf die Anzahlverteilung des hydrodynamischen Radius der PACA-Nanokapseln.

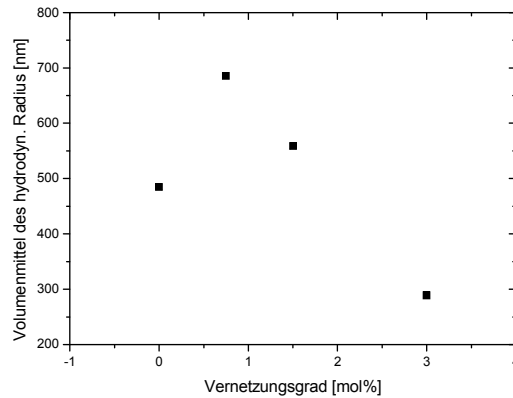


Abbildung 76: Abhängigkeit der Radienvolumenverteilung vom Vernetzungsgrad der PACA-Nanokapseln.

Bezüglich der Volumenverteilung der hydrodynamischen Radien zeigt sich ein ähnlicher Verlauf: Für nicht vernetzte Nanokapseln wird ein mittlerer Radius von 485 nm erhalten. Werden 0.75 mol% Vernetzer eingesetzt, so erhöht sich der mittlere Radius zunächst auf 686 nm und nimmt anschließend wieder ab. Werden allerdings 3 mol% Vernetzer verwendet, so wird ein hydrodynamischer Radius von 301 nm berechnet. Dieser Wert liegt unterhalb des Radius für nicht vernetzte Polymerwände. Die Auftragung der Volumenverteilung des hydrodynamischen Radius in Abhängigkeit des Vernetzungsgrads ist in Abbildung 76 dargestellt.

4.3.2 Permeabilitätsprofil

In diesem Abschnitt wird das Permeabilitätsprofil von chemisch vernetzten PACA-Nanokapseln untersucht. Es werden zunächst die Ergebnisse für eine Dispersion mit einem Vernetzeranteil von 0.75 mol% dargestellt. Anschließend wird das Profil von Kapseln mit einem Vernetzeranteil von 1.50 mol% gezeigt.

Für Nanokapseln, die einen Vernetzeranteil von 0.75 mol% aufweisen, ist in Abbildung 77 die effektive Permeabilität verschiedener Sondenmoleküle in Abhängigkeit von deren molarer Masse wiedergegeben. Dabei werden dieselben Sondenmoleküle aus Kapitel 4.2.4 verwendet. Es ist keine Korrelation zwischen den beiden Parametern zu erkennen. Insgesamt variiert die effektive Permeabilität zwischen 0.03 $\mu\text{m/s}$ (Wasser, 18 g/mol) und 0.74 $\mu\text{m/s}$ (Aceton, 58 g/mol). Wasser erreicht auch viel geringere Permeabilitäten als beispielsweise Trimethylphosphat (140 g/mol, 0.13 $\mu\text{m/s}$), obwohl dessen molare Masse fast achtmal größer ist. Für

4. Ergebnisse

PEG 200 ist im Vergleich zu den nicht vernetzten Kapseln eine Auswertung der Zerfallskurven nicht möglich, da die einzelnen Kurven sich gegenseitig überlagern.

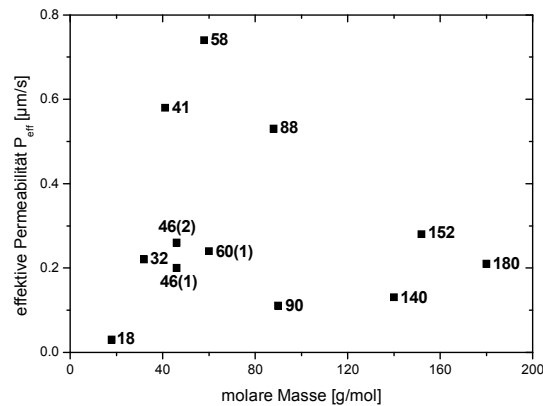


Abbildung 77: Auftragung der effektiven Permeabilität gegen die molare Masse der Sondenmoleküle.

Der Zusammenhang zwischen dem Diffusionskoeffizienten und der molaren Masse der Tracermoleküle ist in Abbildung 78 aufgeführt. Der freie Diffusionskoeffizient der Sondenmoleküle nimmt mit zunehmender Molmasse ab. Es könnte ein exponentieller Abfall vorliegen. Eine entsprechende Fitfunktion ist in der Abbildung in Form einer roten Anpassungskurve dargestellt. Insgesamt variieren die Diffusionskoeffizienten von $1,6 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (Wasser, 18 g/mol) bis $0,4 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (PEG 200, 200 g/mol).

Eine Korrelation zwischen der Verkapselungseffizienz und dem Molekulargewicht ist nicht erkennbar. Die höchste Verkapselungseffizienz wird für Wasser mit 0,0009 erreicht. Aceton, Acetonitril und 1,4-Dioxan weisen den geringsten Wert von 0,0002 auf. Eine entsprechende Auftragung ist in Abbildung 79 gezeigt.

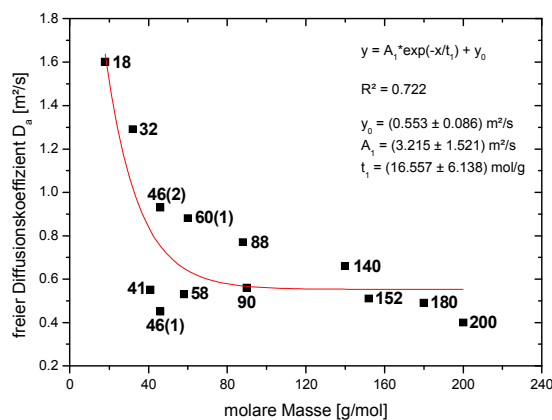


Abbildung 78: Abhängigkeit des freien Diffusionskoeffizienten von der molaren Masse des Sondenmoleküls.

4. Ergebnisse

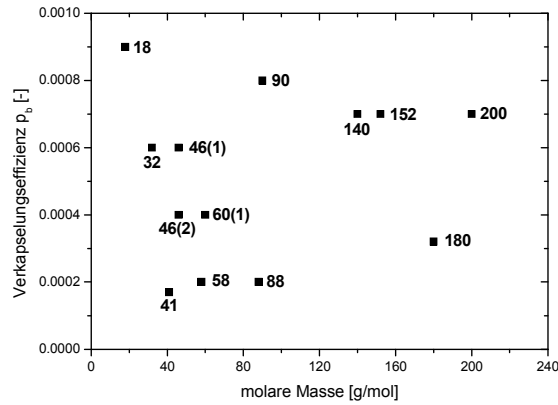


Abbildung 79: Zusammenhang zwischen der Verkapselungseffizienz und der molaren Masse der Sondenmoleküle.

Anstatt gegen die molare Masse kann auch für diese Kapseldispersion die Permeabilität gegen δH aufgetragen werden. Es ist zu beobachten, dass Moleküle trotz konstantem δH völlig unterschiedliche effektive Permeabilitäten aufweisen. Dies gilt zum Beispiel für Methanol ($6.1 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.58 \text{ } \mu\text{m/s}$) und DIMP ($6.2 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.21 \text{ } \mu\text{m/s}$). Ebenfalls ist festzustellen, dass ähnliche Permeabilitäten gemessen werden, obwohl sich δH unterscheidet. Dies gilt für Acetonitril ($14.0 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.20 \text{ } \mu\text{m/s}$), Ethanol ($22.3 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.22 \text{ } \mu\text{m/s}$) und DIMP ($6.2 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.21 \text{ } \mu\text{m/s}$). In Abbildung 80 ist eine entsprechende Auftragung zu sehen. Erneut sind die Sondenmoleküle in verschiedene Molmassenbereiche eingeteilt. Es ist zu erkennen, dass die Permeabilität innerhalb einer Molekulargewichtsklasse mit zunehmendem δH abnimmt. Die in der Abbildung vorzufindenden Ausgleichsgeraden für den Bereich 30–50 g/mol und 140–180 g/mol verlaufen relativ parallel zueinander. Die Ausgleichsgerade für den Bereich 55–90 g/mol schneidet die Gerade des Bereichs 30–50 g/mol bei circa $13 \text{ MPa}^{0.5}$.

Tabelle 21: : Berechnete Selektivität in Abhängigkeit der drei Molmassenbereiche.

Molmassenbereich [g/mol]	Selektivität $\frac{P_{\text{eff,max}}}{P_{\text{eff,min}}}$ [-]
30–50	2.90
55–90	6.73
140–180	2.15

Für die verschiedenen Molmassenbereiche ergeben sich Selektivitäten zwischen 2.15 und 6.73. Diese sind in Tabelle 21 dargestellt. Die höchsten Selektivitäten

4. Ergebnisse

werden dabei mit 6.73 in der Gruppe der Moleküle mit einer molaren Masse von 55-90 g/mol erzielt.

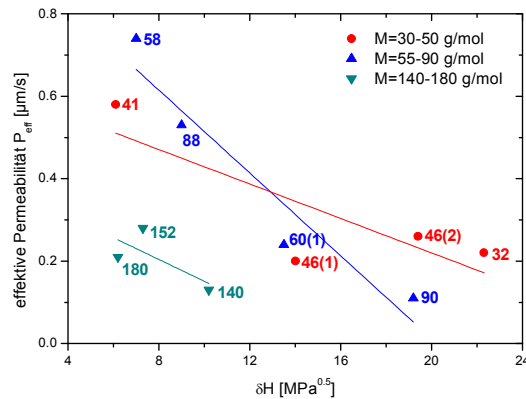


Abbildung 80: Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von δH .

Anschließend kann der Quotient aus der Permeabilität der Sondenmoleküle durch vernetzte und nicht vernetzte Kapselmembranen berechnet werden. So kann der Verlust bezüglich der effektiven Permeabilität bestimmt werden. Der Quotient ist in Abbildung 81 in Abhängigkeit von δH dargestellt. Es ist zu entnehmen, dass der Faktor insgesamt zwischen 19 % für Ameisensäure und 72 % für Aceton variiert. Im Mittel stellt die Permeabilität bei den vernetzten Kapseln noch 38 % von der der Standard Kapseln dar. Wird der Verlauf der Datenpunkte in einer Molmassengruppe betrachtet, so ist festzustellen, dass für die Gebiete zwischen 30–50 g/mol und 55–90 g/mol mit steigendem δH zunächst ein Minimum durchlaufen wird (60(1) g/mol bzw. 46(1) g/mol). Danach steigen die Werte wieder an. Für den höchsten Molmassenbereich ist lediglich ein Wachstum des Quotienten mit größer werdendem δH zu erkennen.

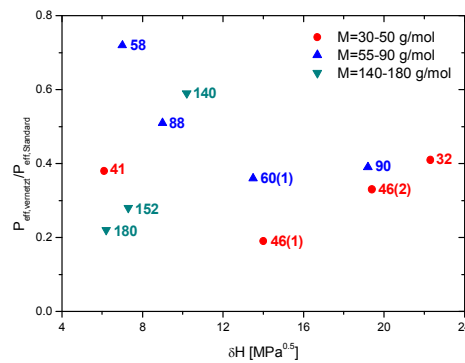


Abbildung 81: Quotient aus der effektiven Permeabilität vernetzter Nanokapseln und der Permeabilität nicht vernetzter Nanokapseln für verschiedene Sondenmoleküle in Abhängigkeit von δH .

4. Ergebnisse

Im linken Teil von Abbildung 82 ist die Verkapselungseffizienz der Sondenmoleküle gegen δH dieser Moleküle aufgetragen. Es ist zu erkennen, dass für die Verkapselungseffizienz im Bereich 55–90 g/mol eine Zunahme mit Anstieg von δH zu beobachten ist. Diese Zunahme könnte in einem exponentiellen Zusammenhang stehen. Für die weiteren Gruppen lässt sich keine Korrelation identifizieren. Der rechte Teil von Abbildung 82 zeigt die Auftragung des freien Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit des HSP. Hier ist zu entnehmen, dass für den Molmassenbereich von 140–180 g/mol ein linearer Anstieg des freien Diffusionskoeffizienten mit Zunahme von δH auftritt. Weitere Korrelationen sind nicht ersichtlich.

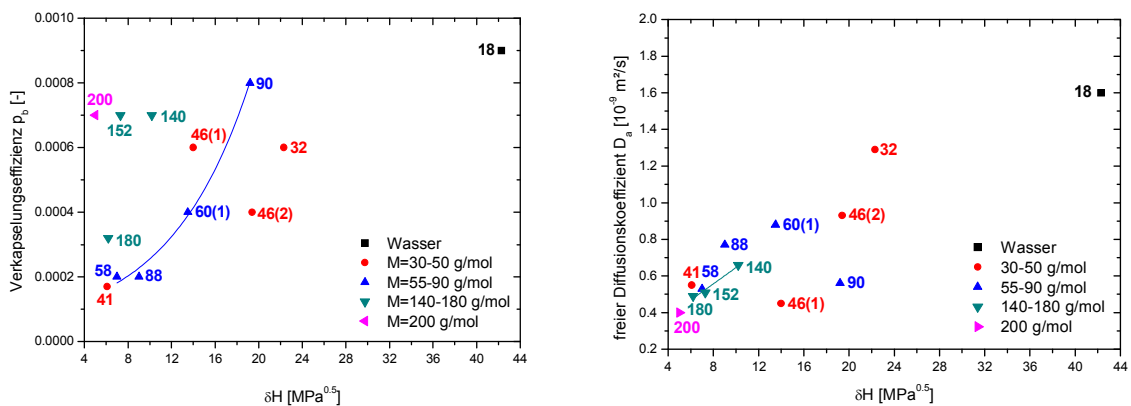


Abbildung 82: Auftragungen der Verkapselungseffizienz (links) und des freien Diffusionskoeffizienten (rechts) der Sondenmoleküle in Abhängigkeit ihrer δH -Parameter.

Auch für diese Nanokapseldispersion wird der Effekt der zugesetzten Sondenmoleküle als Additiv studiert. Im Fokus liegen die Verkapselungseffizienz, der freie Diffusionskoeffizient und die effektive Permeabilität von Wasser.

4. Ergebnisse

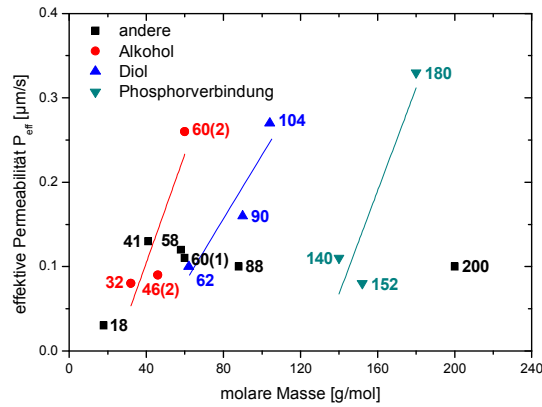


Abbildung 83: Auftragung der effektiven Permeabilität von Wasser gegen die molare Masse der Additive.

Die effektive Permeabilität von Wasser beträgt ohne Additivzusatz $0,03 \mu\text{m/s}$. Durch Additivzugabe wird diese Permeabilität stets erhöht. Der Effekt der Additive auf die Permeabilität ist in Abbildung 83 dargestellt. Für die Alkohole, Diole und Phosphorverbindungen ist ein annähernd linearer Anstieg der effektiven Permeabilität von Wasser zu erkennen, wenn die molare Masse in diesen Gruppen anwächst.

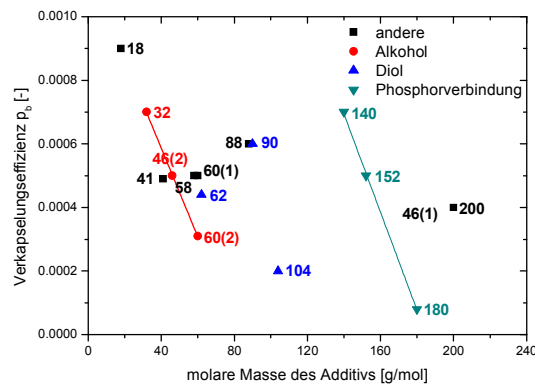


Abbildung 84: Zusammenhang zwischen der Verkapselungseffizienz von Wasser und der molaren Masse der zugesetzten Additive.

Der eingekapselte Anteil an Wasser variiert von $0,0001$, wenn DIMP zugesetzt wird bis hin zu $0,0007$, wenn Methanol oder Trimethylphosphat zur Dispersion hinzugefügt werden. Wird nur Wasser ohne Additivzusatz betrachtet, so beträgt p_b $0,0009$. Die Zusammenhänge zwischen p_b und den zugesetzten Molekülen, sortiert nach ihrer Molmasse, sind in Abbildung 84 dargestellt. Der Abbildung ist zusätzlich zu entnehmen, dass innerhalb der Gruppen der Alkohole und

4. Ergebnisse

Phosphorverbindungen jeweils eine Abnahme der Verkapselungseffizienz mit Zunahme der molaren Masse dieser Verbindungen auftritt. Es existiert ein annähernd linearer Zusammenhang. Für die Gruppe der Diole ist kein eindeutiger Zusammenhang zu identifizieren.

Die Korrelation zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten von Wasser und dem zugesetzten Additiv ist in Abbildung 85 gezeigt. Dabei ist kein klarer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern zu erkennen. Der Diffusionskoeffizient schwankt zwischen Werten von $1.37 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, wenn DIMP als Additiv verwendet wird und $1.9 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, sofern Methanol zur Dispersion hinzugegeben wird. Innerhalb der verschiedenen Verbindungsklassen zeigt sich eine in etwa lineare Abnahme des Diffusionskoeffizienten bei Erhöhung der molaren Massen von den Alkoholen und Diolen. Bei den Phosphorverbindungen lässt sich kein Zusammenhang erkennen.

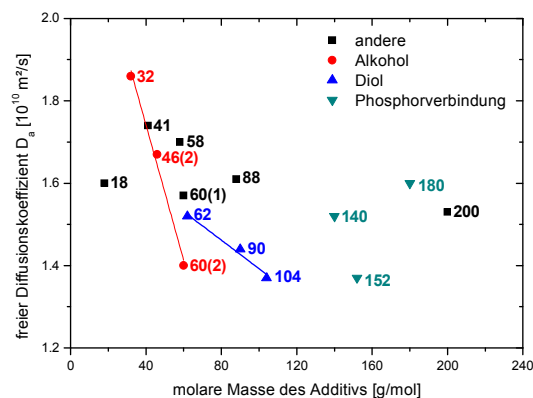


Abbildung 85: Korrelation zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten von Wasser und der molaren Masse der Additive.

Der Einfluss der verschiedenen Additive auf die effektive Permeabilität von Wasser ist in Abbildung 86 zu erkennen. Für Alkohole, Diole und Phosphorverbindungen sinkt dabei die effektive Permeabilität mit Zunahme von δH . Die Untersuchung weiterer Additive liefert keine besonderen Erkenntnisse. Insgesamt variiert die Permeabilität zwischen $0.08 \mu\text{m/s}$ (Methanol, DEMP) und 0.33 (DIMP). Ohne den Einsatz von Additiven beträgt die Permeabilität von Wasser $0.03 \mu\text{m/s}$.

4. Ergebnisse

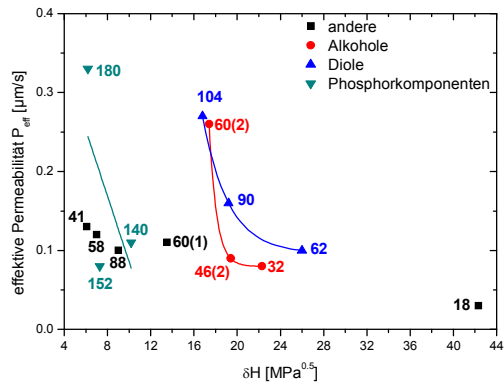


Abbildung 86: Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von Wasser von δH der zugesetzten Additive.

Abbildung 87 zeigt die Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von Wasser (linker Teil) sowie des Diffusionskoeffizienten von Wasser (rechte Grafik) in Abhängigkeit von δH der zugegebenen Additive. Es ist zu erkennen, dass sowohl die Verkapselungseffizienz als auch der freie Diffusionskoeffizient von Wasser in der Gruppe der Alkohole ansteigt, wenn auch der entsprechende HSP dieser Moleküle anwächst. Bezüglich der Verkapselungseffizienz ist der gleiche Zusammenhang auch für die Phosphorverbindungen vorzufinden. Für die Diöle kann hier keine Korrelation identifiziert werden. Für diese Moleküle nimmt jedoch auch der Diffusionskoeffizient von Wasser umso mehr ab, je niedriger δH der Diöle ist. Für die Phosphorverbindungen ist hier kein Zusammenhang erkennbar.

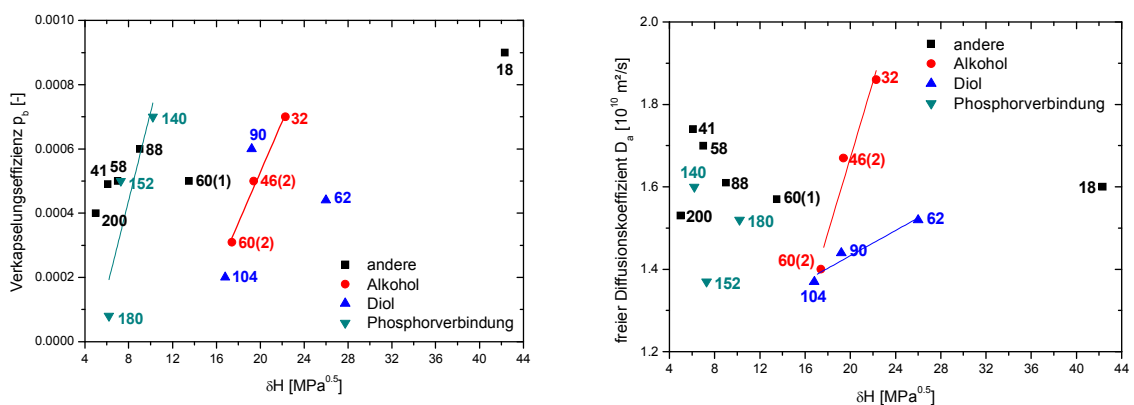


Abbildung 87: Zusammenhang zwischen der Verkapselungseffizienz von Wasser (links) und dem Diffusionskoeffizienten von Wasser in Abhängigkeit von δH der zugesetzten Additive.

Neben dieser Dispersion, die insgesamt einen Vernetzeranteil von 0.75 mol% aufweist, wird außerdem eine Kapselprobe analysiert, die einen Vernetzeranteil von 1.50 mol% aufweist. Die Ergebnisse hierzu sind im Folgenden dargestellt.

4. Ergebnisse

Problematisch bei dieser Probe ist, dass die gemessenen mittleren Austauschzeiten insgesamt sehr hoch ausfallen. Hierbei kann es schnell zu Überlagerungen der Zerfallskurven im Bereich höherer Gradientenstärken bei der Stejskal-Tanner Auftragung kommen. Deshalb werden für die Auswertung für diese Messreihe nur die ersten zehn von 16 Datenpunkten betrachtet, da hier die Überlagerung oftmals schwächer ausfällt.

Abbildung 88 zeigt die Auftragung der effektiven Permeabilität gegen die molare Masse der untersuchten Sondenmoleküle. Es ist keine Korrelation zwischen der effektiven Permeabilität und der molaren Masse zu erkennen. Insgesamt variieren die Permeabilitäten zwischen $0.10 \mu\text{m/s}$ für die Moleküle Methanol (32 g/mol) sowie Trimethylphosphat (140 g/mol) und bis hin zu $0.87 \mu\text{m/s}$ für DEMP (152 g/mol). Trotz einem deutlichen Unterschied in der molaren Masse besitzen beispielsweise Methanol (32 g/mol, $0.10 \mu\text{m/s}$) und Trimethylphosphat (140 g/mol, $0.10 \mu\text{m/s}$) identische Permeabilitäten.

Sowohl für Wasser als auch für 1,2-Butandiol und PEG 200 ist eine Ermittlung der mittleren Austauschzeiten aus den Zerfallskurven nicht möglich, da hier die verschiedenen Kurven miteinander überlagern.

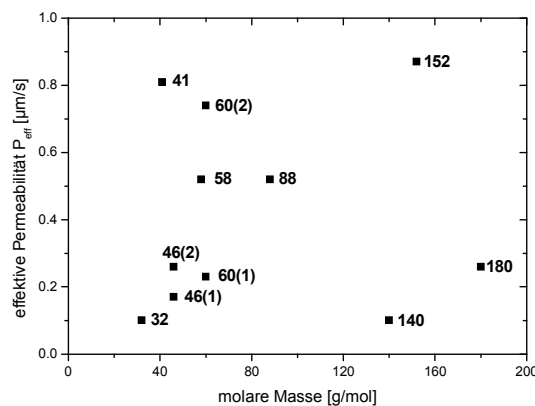


Abbildung 88: Auftragung der effektiven Permeabilität gegen die molare Masse für die verschiedenen Sondenmoleküle.

Weiterhin ist nebenbei auch die Auswertung der Verkapselungseffizienzen für die verschiedenen Moleküle möglich. Die entsprechende Auftragung der Messwerte ist in Abbildung 89 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Werte zwischen 0.0017 für Ameisensäure (46(1) g/mol) und 0.0007 für die Moleküle Acetonitril (58 g/mol) und DEMP (152 g/mol) liegen. Außerdem erreicht Wasser eine Ver-

4. Ergebnisse

kapselungseffizienz von 0.0115. Aus Darstellungsgründen wird auf den Datenpunkt für Wasser in der entsprechenden Abbildung jedoch verzichtet.

Die freien Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle in Abhängigkeit von der molaren Masse sind in Abbildung 90 dargestellt. Es ergibt sich ein exponentieller Abfall des freien Diffusionskoeffizienten mit Zunahme der Molmasse der Sondenmoleküle. In der Abbildung ist eine entsprechende Fitfunktion durch eine rote Kurve gezeigt. Der größte Diffusionskoeffizient wird von Wasser (18 g/mol) erreicht. Dieser beträgt $2.12 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. DEMP (152 g/mol) weist einen Wert von $0.48 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ auf. Dies ist der geringste bestimmte Diffusionskoeffizient.

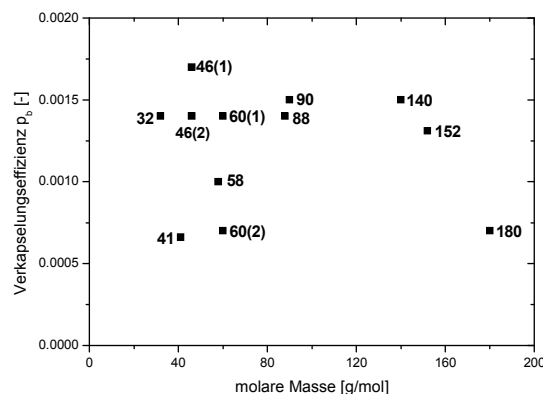


Abbildung 89: Abhängigkeit der Verkapselfizienz von der molaren Masse des eingesetzten Sondenmoleküls. Die Verkapselfizienz von Wasser (18 g/mol, 0.0115) ist im Diagramm aus Darstellungsgründen nicht dargestellt.

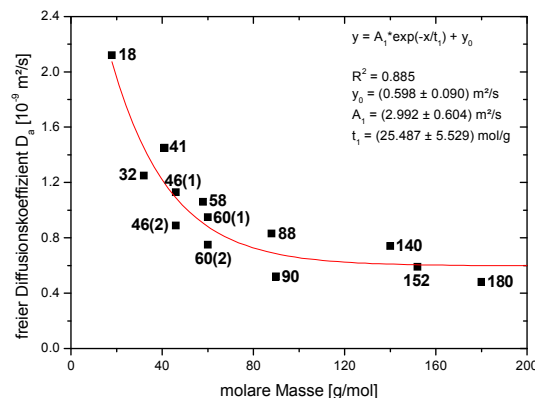


Abbildung 90: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle und ihrer molaren Masse.

Wie für die beiden in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Dispersionen kann auch für diesen Kapseltyp eine Auftragung gewählt werden, bei der die molare Masse durch δH ersetzt wird. Entsprechende Auftragungen sind in Abbildung 91

4. Ergebnisse

aufgeführt. Im linken Teil der Abbildung sind alle Sondenmoleküle für das Anpassen der verschiedenen Datenpunkte im Diagramm durch eine Ausgleichsgerade berücksichtigt. In der rechten Auftragsung ist das Sondenmolekül 1-Propanol ($17.4 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.75 \text{ } \mu\text{m/s}$) von der Regression ausgeschlossen. In diesem Fall liegen die verschiedenen Ausgleichsgeraden für die verschiedenen gekennzeichneten Molmassenbereiche relativ parallel zueinander und weisen somit ähnliche Steigungen auf. Wird 1-Propanol bei der Berechnung der Regressionsgerade berücksichtigt, so besitzt die Gerade für den Molmassenbereich von 55-90 g/mol eine vollkommen andere Steigung. Mit Ausnahme von 1-Propanol nimmt somit die effektive Permeabilität mit zunehmendem δH innerhalb einer Molekulargewichtsklasse ab. Für die Molmassenbereiche ergeben sich unterschiedliche Selektivitäten bezüglich der effektiven Permeabilität. Diese sind Tabelle 22 zu entnehmen. Die Selektivitäten weisen Werte zwischen 2.26 und 8.80 auf.

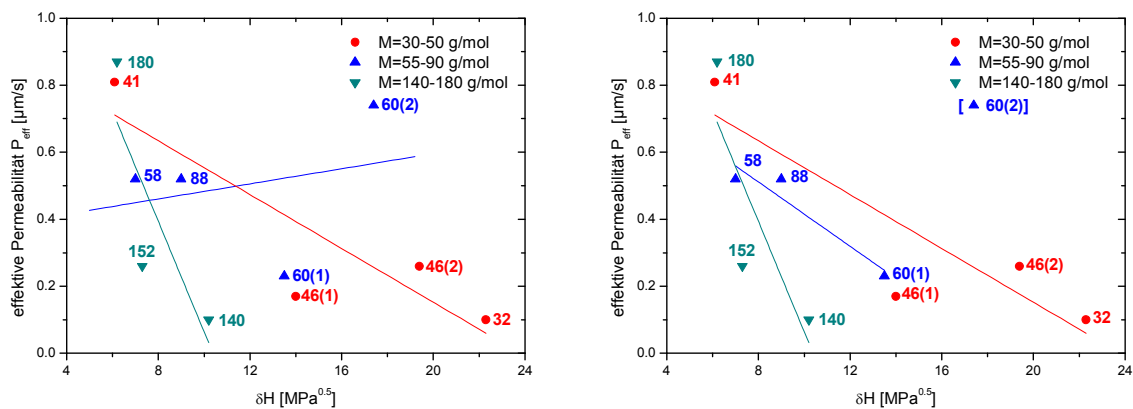


Abbildung 91: Auftragung der effektiven Permeabilität gegen δH . Links: Ausgleichsgeraden unter Berücksichtigung aller Sondenmoleküle; rechts: Verwendung von Ausgleichsgeraden unter Ausschluss des Sondenmoleküls 1-Propanol.

Tabelle 22: Berechnete Selektivität in Abhängigkeit der drei Molmassenbereiche.

Molmassenbereich [g/mol]	Selektivität $\frac{P_{\text{eff,max}}}{P_{\text{eff,min}}}$ [-]
30–50	8.10
55–90	2.26
140–180	8.70

4. Ergebnisse

In Abbildung 92 ist der Quotient aus der effektiven Permeabilität der vernetzten Kapseln und der Permeabilität nicht vernetzter Kapseln gebildet worden. Der Quotient beträgt im Mittel 42 %. Für DIMP beträgt dieser Anteil noch 92 % und für Ameisensäure verbleibt lediglich ein Anteil von 17 %. Insgesamt ergeben sich auch hier unterschiedliche Verläufe in Abhängigkeit der molaren Masse. Für die kleinsten beobachteten Moleküle wird im Mittel eine Abnahme des Quotienten beobachtet, wenn δH wächst. Dies gilt auch für den mittleren Molmassenbereich. Für die schwersten untersuchten Moleküle wird zunächst ein geringer Wert von $0.12 \mu\text{m/s}$ erhalten. Danach erfolgt ein Sprung auf $0.74 \mu\text{m/s}$ und anschließend wird mit steigendem δH wieder ein deutlich geringerer Wert von $0.08 \mu\text{m/s}$ gemessen.

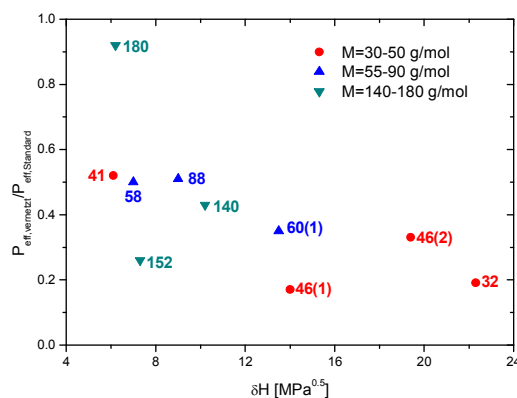


Abbildung 92: Quotient aus der effektiven Permeabilität vernetzter Nanokapseln und der Permeabilität nicht vernetzter Nanokapseln für verschiedene Sondenmoleküle in Abhängigkeit von δH .

In Abbildung 93 ist die Verkapselungseffizienz in Abhängigkeit von δH dargestellt. Der Wert von 0.0115, der für Wasser gemessen wurde, ist in dieser Abbildung aus Skalierungsgründen nicht dargestellt. Für die Moleküle in einem Molmassenbereich von 140–180 g/mol ist eine lineare Zunahme des eingekapselten Anteils mit Anstieg von δH zu identifizieren. Außerdem ist nebenstehend ebenfalls der freie Diffusionskoeffizient gegen δH aufgetragen. Für die Molmassenbereiche von 30-50 g/mol und 55–90 g/mol ist eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten zu erkennen, wenn δH zunimmt. Für den Molmassenbereich von 140–180 g/mol ist ein gegenteiliges lineares Verhalten zu sehen.

4. Ergebnisse

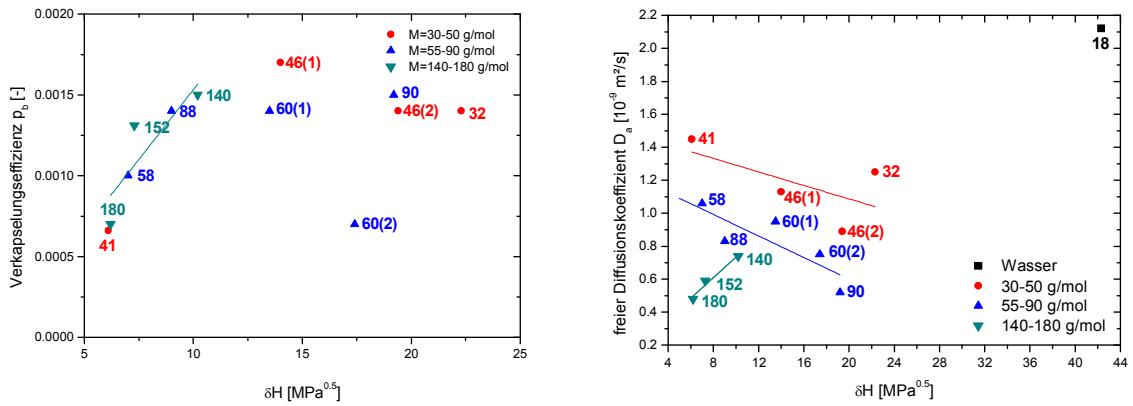


Abbildung 93: Darstellung der Verkapselungseffizienz (links) und des freien Diffusionskoeffizienten (rechts) in Abhängigkeit von δH . In der linken Auftragung wurde auf eine Darstellung des Datenpunkts für das Wassermolekül ($42,3 \text{ MPa}^{0,5}$, $0,0115$) verzichtet.

Neben den Permeabilitäten der Sondenmoleküle selbst kann auch hier der Einfluss der Sondenmoleküle als Additiv auf die effektive Permeabilität von Wasser untersucht werden. Ohne den Einsatz von Additiven ist die Permeabilität von Wasser aus den zuvor erwähnten Gründen nicht zu bestimmen. Durch Additivzugabe ist dies jedoch teilweise möglich. Eine Ausnahme stellen Methanol, Ethanol, Ethandiol und PEG 200 dar. Die erhaltenen effektiven Permeabilitäten für Wasser sind in Abhängigkeit von der Molmasse in Abbildung 94 aufgeführt. Es lässt sich nur für die Phosphorverbindungen ein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ableiten. Hier wird ein Anstieg der effektiven Permeabilität von Wasser mit Zunahme der molaren Masse der Additive beobachtet.

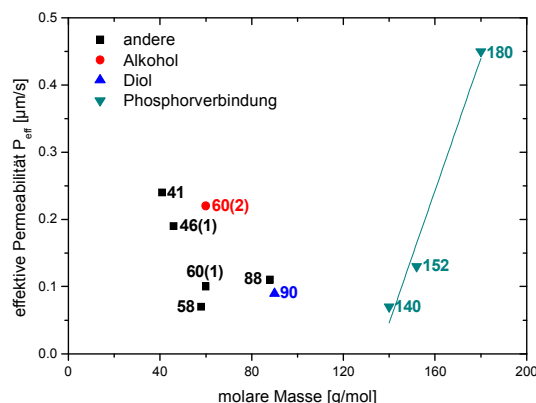


Abbildung 94: Die effektiven Permeabilität von Wasser in Abhängigkeit von der molaren Masse der zugesetzten Additive. Der Datenpunkt für Wasser (18 g/mol, $0,0115$) ist nicht gezeigt.

4. Ergebnisse

Maximal beträgt die effektive Permeabilität von Wasser $0.45 \mu\text{m/s}$, wenn DIMP hinzugefügt wird. Der geringste Wert von $0.07 \mu\text{m/s}$ wird mit Trimethylphosphat erzeugt.

Mit Zugabe der Additive verändert sich auch der Anteil an Wasser, der sich in den Nanokapseln befindet (Abbildung 95). Dieser sinkt von 0.0115 auf durchschnittlich 0.0011. Der niedrigste Wert wird mit Hinzufügen von DIMP (180 g/mol, 0.0004) erreicht. Hier beträgt der Anteil nur noch 0.0004. Mit Zunahme der molaren Masse der Phosphorverbindungen wird eine Abnahme der Verkapselungseffizienz von Wasser beobachtet. Der noch höchste eingekapselte Anteil an Wasser wird durch Zusatz von Ameisensäure (46(1) g/mol, 0.0015) gemessen.

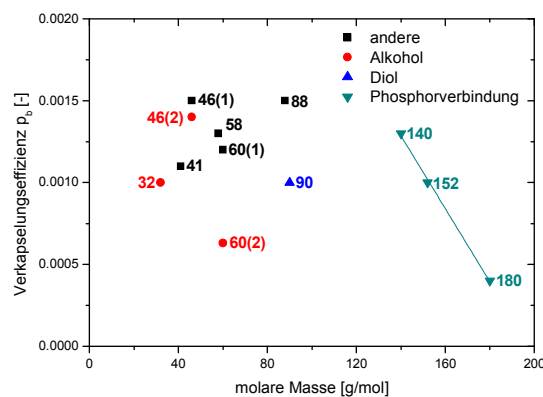


Abbildung 95: Auftragung der Verkapselungseffizienz von Wasser in Abhängigkeit der verwendeten Additive.

Auch der freie Diffusionskoeffizient von Wasser wird durch die Additive verändert. Beträgt der Diffusionskoeffizient ohne Additivzusatz noch $2.12 \cdot 10^{-9} \text{m}^2\text{s}^{-1}$, so verringert sich der Diffusionskoeffizient ebenfalls bei Zugabe der verschiedenen Additive. Der Diffusionskoeffizient liegt dann in einem Bereich von $1.96 \cdot 10^{-9} \text{m}^2\text{s}^{-1}$ (Acetonitril) bis $1.37 \cdot 10^{-9} \text{m}^2\text{s}^{-1}$ (1,2-Butandiol). Eine Auftragung des Diffusionskoeffizienten gegen die molare Masse ist Abbildung 96 zu entnehmen. In der Auftragung ist zu erkennen, dass mit Erhöhung der molaren Masse der Phosphorverbindungen eine Verringerung des Diffusionskoeffizienten von Wasser einhergeht.

4. Ergebnisse

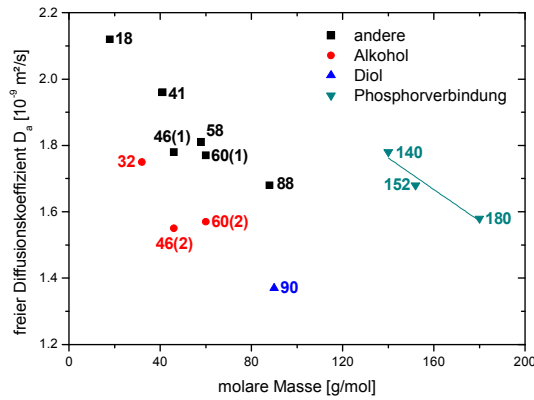


Abbildung 96: Zusammenhang zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten von Wasser und der molaren Masse der zugegebenen Additive.

Wird die effektive Permeabilität von Wasser mit δH der Additive in Zusammenhang gebracht (Abbildung 97), so zeigt sich das für die Phosphorkomponenten mit Zunahme von δH eine Abnahme der effektiven Permeabilität beobachtet werden kann. Für die Stoffgruppen der Alkohole und Diole können keine Aussagen getroffen werden, da zu wenige Datenpunkte für eine Auswertung vorhanden sind. Für die Phosphorkomponenten könnte sowohl ein linearer als auch exponentieller Abfall in der Permeabilität vermutet werden.

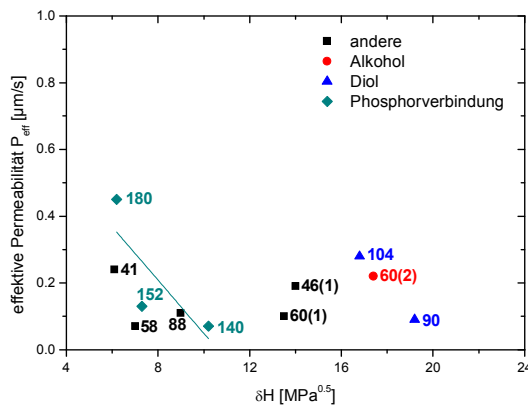


Abbildung 97: Auftragung der effektiven Permeabilität von Wasser gegen δH der eingesetzten Additive.

Außerdem wird der Einfluss des HSP auf die Verkapselungseffizienz von Wasser beobachtet. Eine entsprechende Auftragung ist dem linken Teil von Abbildung 98 zu entnehmen. Hier ist eine Zunahme des eingekapselten Anteils von Wasser mit Erhöhung von δH für die Gruppe der Phosphorkomponenten zu verzeichnen. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht für den freien Diffusionskoeffizienten und den

4. Ergebnisse

HSP der Phosphorverbindungen wie es im rechten Teil von Abbildung 98 zu erkennen ist.

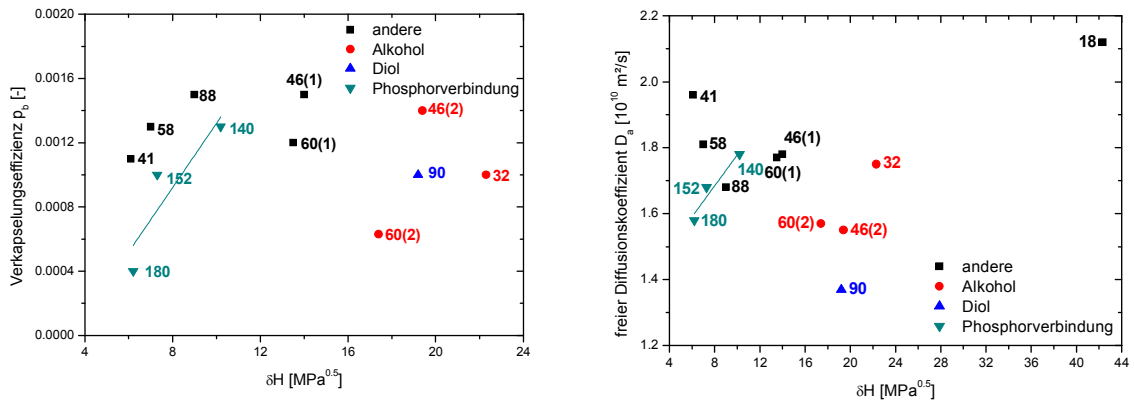


Abbildung 98: Einfluss von δH des verwendeten Additivs auf die Verkapselungseffizienz von Wasser (links) und den freien Diffusionskoeffizienten von Wasser (rechts). Im linken Diagramm wurde auf eine Darstellung des Datenpunkts von Wasser ($42.3 \text{ MPa}^{0.5}$, 0.0115) verzichtet.

4.4 Mittels Click-Chemie modifizierte Nanokapseln

Durch Anwendung einer Click-Reaktion lässt sich die Polymerhülle einer Nanokapseldispersion gezielt modifizieren. So können der Polymerhülle mit 3-Ethyl-dimethylammoniumpropylazid (3-EDAPA) positive Ladungen hinzugefügt werden (vergleiche Kapitel 3.1.3). In diesem Kapitel wird gezeigt wie sich hierdurch der mittlere hydrodynamische Radius und weitere Eigenschaften wie die effektive Permeabilität verschiedener Moleküle, deren Diffusionskoeffizient und weitere Größen verändern können.

Außerdem wurden weitere erste Tests mit den Aziden Azidopolyethylenglykol-methylether (PEG-Azid) und (R)-2-Azidopropansäure (APS) durchgeführt. Der Einfluss auf den hydrodynamischen Radius sowie auf die effektive Permeabilität wird zusätzlich in den nächsten Kapiteln gezeigt. Zum Vergleich sind die Ergebnisse einer Blindprobe (Durchführung der Modifizierungsschritte ohne Azid) dargestellt.

4.4.1 Einfluss auf die Größenverteilung

Für eine mit 3-EDAPA modifizierte Nanokapseldispersion wird für die Anzahlverteilung ein mittlerer hydrodynamischer Radius von 145 ± 51 nm gemessen. Vor der Click-Reaktion betrug dieser Radius ebenfalls 145 nm, jedoch mit einer Verteilungsbreite von 59 nm. Wird die Volumenverteilung betrachtet so sinkt der hydrodynamische Radius im Mittel von vorher 485 nm auf 301 nm.

Wird statt 3-EDAPA PEG-Azid verwendet, dann wird ein hydrodynamischer Radius von 153 ± 54 nm erhalten. Die Volumenverteilung besitzt einen Mittelwert von 489 nm.

Tabelle 23: Anzahl- und Volumenmittel der hydrodynamischen Radien vor und nach der Modifizierung durch die Click-Reaktion.

	3-EDAPA	PEG-Azid	APS	Blindprobe
r_H (Urdispersion) [nm]	145 ± 59	145 ± 59	121 ± 35	145 ± 59
$r_{H,Vol}$ (Urdispersion) [nm]	485	485	300	485
r_H (Modifizierung) [nm]	145 ± 51	153 ± 54	125 ± 37	156 ± 73
$r_{H,Vol}$ (Modifizierung) [nm]	301	489	366	648

Mit APS wird ein Radius von 125 ± 37 nm erhalten. Das Volumenmittel beträgt 366 nm. Die Urdispersion für diese modifizierte Dispersion besitzt einen mittleren hydrodynamischen Radius von 121 ± 35 nm. Das Volumenmittel weist einen Wert von 300 nm auf.

Zusätzlich wurde eine Blindprobe angesetzt, bei der die Durchführungsschritte einer Modifizierung durchgeführt wurden. Allerdings wurde hierbei kein Azid eingesetzt. Hier veränderte sich der Radius der Anzahlverteilung von 145 ± 59 nm auf 156 ± 73 nm und das Volumenmittel vergrößerte sich von 485 nm auf 648 nm. Eine Übersicht der erhaltenen Radien ist nochmals in Tabelle 23 dargestellt.

4.4.2 Permeabilitätsprofil

Für die mittels 3-EDAPA modifizierten Nanokapseln wird auch ein Permeationsprofil angelegt. Auch hier werden dieselben Sondenmoleküle wie in Kapitel 4.2.4 verwendet. Eine Auswertung für das Molekül PEG 200 ist allerdings nicht möglich, da sich die Zerfallskurven zu sehr überlagern. Die effektiven Permeabilitäten dieser Moleküle sind in Abbildung 99 in Abhängigkeit ihrer molaren Masse gezeigt.

4. Ergebnisse

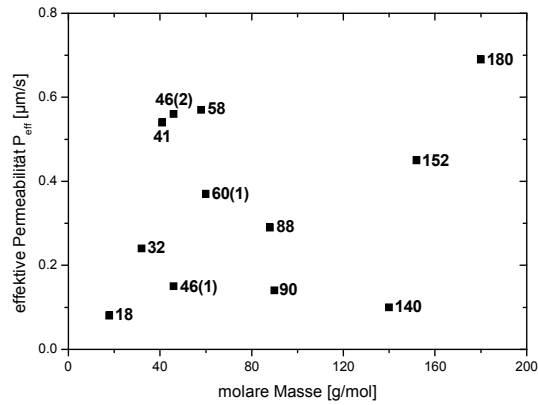


Abbildung 99: Zusammenhang zwischen effektiver Permeabilität und molarer Masse diverser Sondenmoleküle.

Die effektiven Permeabilitäten schwanken dabei zwischen $0.08 \mu\text{m/s}$ (Wasser, 18 g/mol) und $0.69 \mu\text{m/s}$ (DIMP, 180 g/mol). Insgesamt lässt sich zwischen der Permeabilität und der Molmasse keine Verbindung herleiten. Trotz ähnlicher Molmasse erreichen zum Beispiel Acetonitril (41 g/mol, $0.54 \mu\text{m/s}$) und Ameisensäure (46(1) g/mol, $0.15 \mu\text{m/s}$) sehr unterschiedliche Permeabilitäten. Dagegen besitzt 1,2-Butandiol (90 g/mol, $0.14 \mu\text{m/s}$) eine mit der von Ameisensäure vergleichbare Permeabilität.

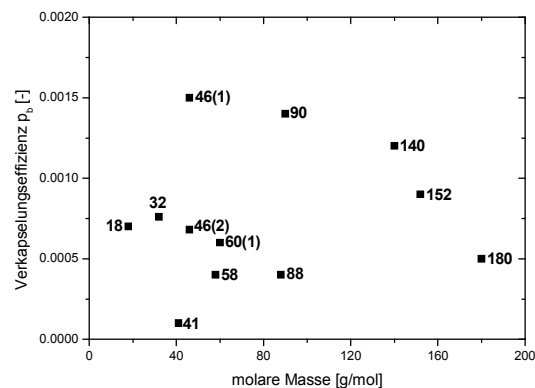


Abbildung 100: Zusammenhang zwischen Verkapselungseffizienz und molarer Masse der Sondenmoleküle.

Der Anteil der Sondenmoleküle, die sich in der eingekapselten Phase befinden variiert zwischen 0.0001 für Acetonitril und 0.0014 für 1,2-Butandiol (Abbildung 100). Ameisensäure weist außerdem einen Wert von 0.0015 auf. Dieser Wert ist jedoch aufgrund der Wahl eines anderen Startgradienten nicht mit den weiteren Werten vergleichbar. Nur durch Wahl eines erhöhten Startgradienten in

4. Ergebnisse

Kombination mit einer zeitgleichen Unterdrückung des Wassersignals ist hier eine Messung mit einem annehmbaren Signal-Rausch-Verhältnis möglich. Eine Korrelation zeigt sich für die Phosphorverbindungen: Mit Zunahme der molaren Masse nimmt die Verkapselungseffizienz ab.

Der freie Diffusionskoeffizient ist in Abhängigkeit von der molaren Masse für die diversen Sondenmoleküle in Abbildung 101 dargestellt. Es ist ein exponentieller Abfall des Diffusionskoeffizienten mit zunehmender molarer Masse sichtbar. Dabei sinkt der freie Diffusionskoeffizient von $1.87 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (Wasser, 18 g/mol) auf $0.36 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (DIMP, 180 g/mol).

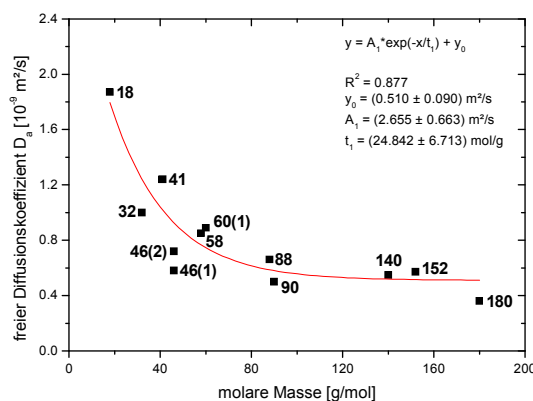


Abbildung 101: Einfluss der molaren Masse der Sondenmoleküle auf den freien Diffusionskoeffizienten dieser Moleküle.

In Abbildung 102 ist die Abhängigkeit der effektiven Permeabilität der Sonden von δH aufgeführt. Dabei sind die Moleküle nach ihren Molmassen in verschiedenen Gruppen klassifiziert worden. Es ist zu erkennen, dass die Permeabilität dabei im Mittel mit zunehmendem δH sinkt. Hierbei werden allerdings auch molmassenübergreifend unterschiedliche Permeabilitäten bei nahezu konstantem δH gemessen. Dies gilt beispielsweise für Ethanol ($19.4 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.56 \mu\text{m/s}$) und 1,2-Butandiol ($19.2 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.14 \mu\text{m/s}$). Möglich ist es aber auch, dass die Permeabilität einen relativ konstanten Wert aufweist und sich δH dennoch stark voneinander unterscheidet. Dies ist für das Paar aus Acetonitril ($6.1 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.54 \mu\text{m/s}$) und Ethanol ($19.4 \text{ MPa}^{0.5}$, $0.56 \mu\text{m/s}$) der Fall.

Innerhalb der drei Molmassenbereiche ergeben sich die in Tabelle 24 aufgeführten Selektivitäten. Diese bewegen sich in einem Bereich von 2.25 und 6.90.

4. Ergebnisse

Tabelle 24: Berechnete Selektivität in Abhängigkeit der drei Molmassenbereiche.

Molmassenbereich [g/mol]	Selektivität $\frac{P_{\text{eff,max}}}{P_{\text{eff,min}}}$ [-]
30–50	2.25
55–90	4.07
140–180	6.90

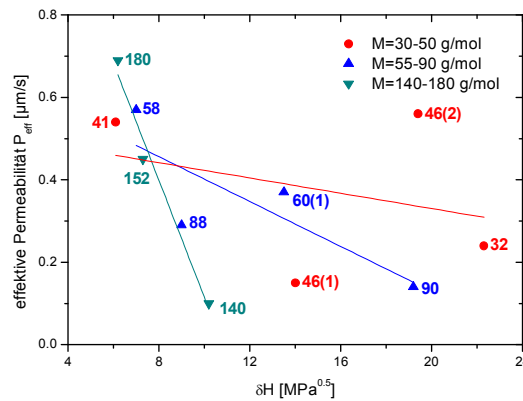


Abbildung 102: Auftragung der effektiven Permeabilität der Sondenmoleküle gegen δH dieser Moleküle.

Zur weiteren Auswertung kann der Quotient aus den effektiven Permeabilitäten vor und nach der Modifizierung gebildet werden.

Dieser Quotient beträgt im Durchschnitt 46 %. Eine entsprechende Auftragung ist in Abbildung 103 gezeigt. Es ist zu erkennen, dass für Ethanol ein Wert von 72 % und für DIMP mit einem Wert von 73 % die Permeabilität am geringfügigsten abgenommen hat. Ameisensäure ist mit 15 % am stärksten betroffen. Für alle drei Molmassenbereiche wird hier zunächst eine Abnahme des Quotienten beobachtet, wenn δH ansteigt. Für die beiden leichtesten Molmassenbereiche folgt anschließend ein Anstieg des Quotienten, gefolgt von einer erneuten Verringerung.

4. Ergebnisse

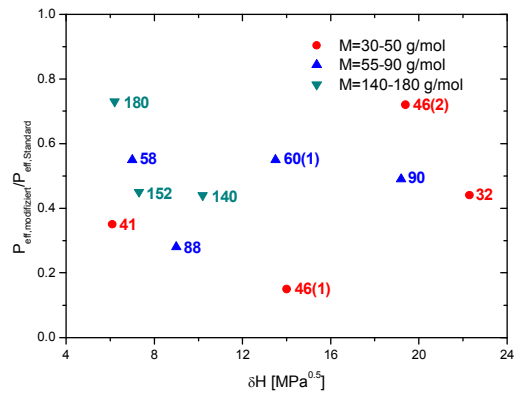


Abbildung 103: Quotient aus der effektiven Permeabilität modifizierter Nanokapseln und der Permeabilität nicht modifizierter Nanokapseln für verschiedene Sondenmoleküle in Abhängigkeit von δH .

Für die modifizierten Nanokapseln zeigt sich außerdem, dass mit unterschiedlichen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen auch verschiedene Effekte auf die Permeabilität ausgeübt werden. Abbildung 104 ist eine Auftragung zu entnehmen, die den wie oben berechneten Quotienten der effektiven Permeabilität in Abhängigkeit von δP zeigt. Für den geringsten δP -Wert (1,4-Dioxan: $1.8 \text{ MPa}^{0.5}$, 28 %) wird eine sehr geringer Wert in der effektiven Permeabilität nach der Modifizierung beobachtet. Ähnliches gilt für Ameisensäure ($10.0 \text{ MPa}^{0.5}$, 15 %). Werden diese beiden Moleküle nicht berücksichtigt, dann ist ein Abfall des Quotienten mit steigendem δP zu erkennen. Die Abnahme könnte exponentiell erfolgen.

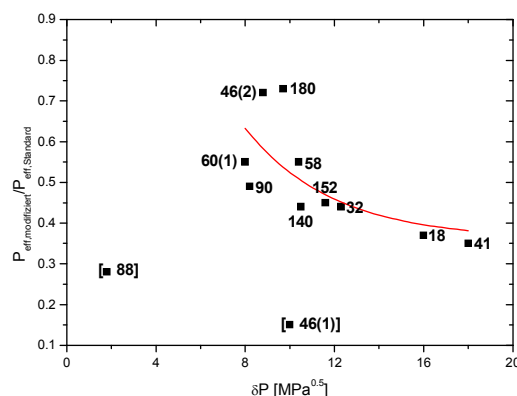


Abbildung 104: Quotient aus der effektiven Permeabilität modifizierter Nanokapseln und der Permeabilität nicht modifizierter Nanokapseln für verschiedene Sondenmoleküle in Abhängigkeit von δP .

4. Ergebnisse

Die Verkapselungseffizienz zeigt für Moleküle mit einer Molmasse zwischen 140 g/mol und 180 g/mol einen linearen Anstieg, wenn δH erhöht wird. Für Moleküle in einem Molmassenbereich von 55–90 g/mol verläuft dieser Anstieg exponentiell. Weitere Korrelationen sind nicht zu erkennen. Der Zusammenhang der Verkapselungseffizienz wie auch des freien Diffusionskoeffizienten von δH ist in Abbildung 105 aufgeführt. Für den freien Diffusionskoeffizienten ist eine lineare Abnahme mit Anstieg von δH für die Molekulargewichtsklassen 30–50 g/mol und 55–90 g/mol zu erkennen. Hingegen wird ein linearer Anstieg beobachtet, wenn Moleküle im Bereich 140–180 g/mol beobachtet werden.

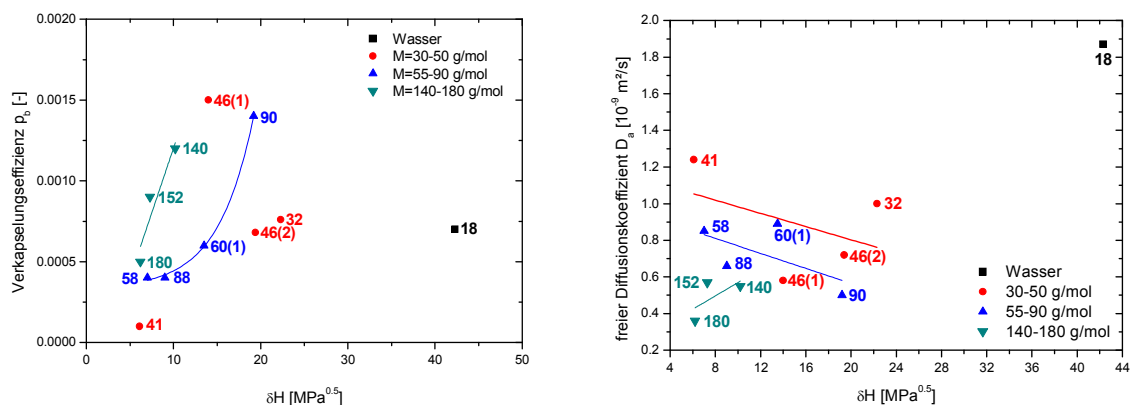


Abbildung 105: Gezeigt ist die Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz (links) und des freien Diffusionskoeffizienten (rechts) von δH für die verschiedenen Sondenmoleküle.

Wird der Einfluss der zugegebenen Additive auf die Permeabilität von Wasser betrachtet, so zeigt sich zunächst, dass für die Moleküle Aceton, 1,2-Butandiol und Trimethylphosphat keine Auswertung der Zerfallskurven des Wassersignals vorgenommen werden können, da die Zerfallskurven zu sehr überlagern. Der Einfluss der restlichen Additive auf die effektive Permeabilität, sortiert nach der molaren Masse, ist in Abbildung 106 dargestellt. Es ist eine Korrelation zwischen der effektiven Permeabilität von Wasser und den Molmassen der zugesetzten Alkohole zu erkennen. Die höchste Permeabilität wird durch Zugabe von 1-Propanol erzielt ($0,41 \mu\text{m/s}$). Mit $0,08 \mu\text{m/s}$ wird die geringste Permeabilität durch Hinzufügen von Methanol erzielt. Weitere Korrelationen können nicht erfasst werden.

4. Ergebnisse

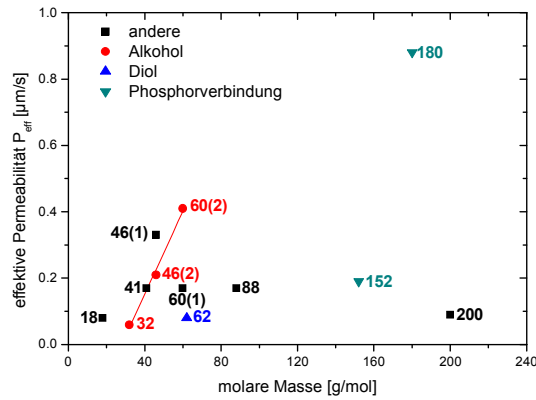


Abbildung 106: Einfluss der molaren Masse der zugesetzten Additive auf die effektive Permeabilität von Wasser.

Bezüglich der Verkapselungseffizienz und des freien Diffusionskoeffizienten von Wasser können keine Zusammenhänge in Kombination mit den Molmassen der Additive hergestellt werden. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der Alkohole bezüglich der Verkapselungseffizienz: Mit steigender Molmasse sinkt bei dieser Stoffgruppe der Anteil eingekapselter Moleküle. Eine Auftragung der Verkapselungseffizienz gegen die molare Masse der Additive ist in Abbildung 107 gezeigt. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass die maximale Verkapselungseffizienz 0.011 beträgt, wenn PEG 200 eingesetzt wird. Der geringste Wert wird erreicht, wenn DIMP oder Ameisensäure als Additiv eingesetzt werden. Dann ist p_b 0.0001. Wird kein Additiv zugesetzt, dann beträgt p_b 0.0007.

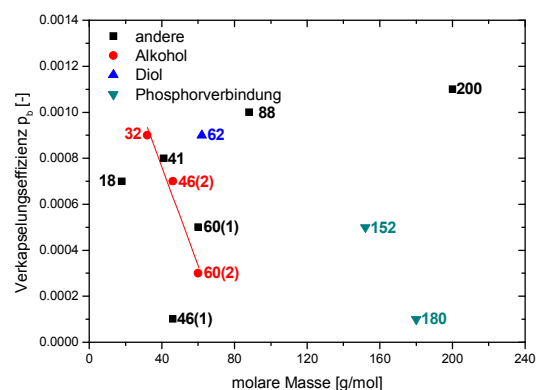


Abbildung 107: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von Wasser von der molaren Masse der Additive.

Der freie Diffusionskoeffizient von Wasser ohne zusätzlichen Additiveinsatz beträgt $1.87 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Dieser Wert kann durch Additivzugabe nicht erhöht

4. Ergebnisse

werden. Dagegen ist eine Verringerung des Wertes auf $1.22 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ möglich, wenn DIMP zugegeben wird. Einen Gesamtüberblick gibt Abbildung 108.

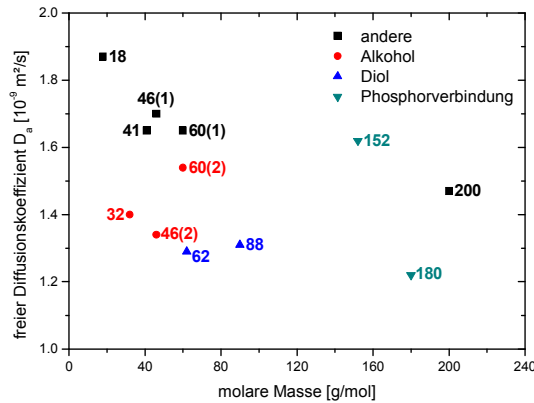


Abbildung 108: Abhängigkeit des freien Diffusionskoeffizienten des Wassermoleküls von der molaren Masse der zugesetzten Additive.

Wird die effektive Permeabilität von Wasser gegen δH der Additive aufgetragen, dann zeigt sich für die Klasse der Alkohole, die als Additiv eingesetzt werden, eine Abnahme der effektiven Permeabilität für Wasser, wenn δH erhöht wird. Je nach Alkohol kann eine Permeabilität von $0.06 \mu\text{m/s}$ bis $0.41 \mu\text{m/s}$ eingestellt werden. Der Verlauf entspricht dabei einer exponentiellen Abnahme der Permeabilität bei steigendem δH .

Zum Vergleich: Die Permeabilität von Wasser ohne Additivzugabe liegt bei $0.08 \mu\text{m/s}$.

Für die weiteren Additive lässt sich aufgrund mangelnder Datenpunkte pro Stoffgruppe keine Korrelation zu δH erzeugen.

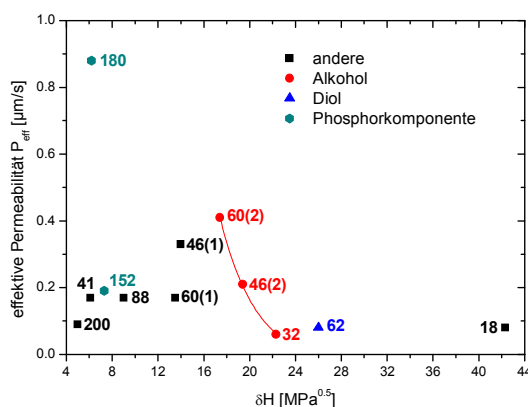


Abbildung 109: Einfluss von δH der verwendeten Additive auf die effektive Permeabilität von Wasser.

5 Diskussion

5.1 Optimierung der Messmethodik und Einflüsse auf das Messverfahren

5.1.1 Optimierung der Messmethodik durch Particle Tracking

Ursprünglich wurden Diffusionsmessungen an vesikulären Systemen wie Nanokapseln lediglich auf reiner Basis der mittels NMR gewonnenen Messdaten ausgewertet. Einige Experimente konnten jedoch nicht ausreichend durch die NMR-Messungen beschrieben und verstanden werden. Aus diesem Grund wurde ein Auswertungsverfahren entwickelt, welches die Ergebnisse des Particle Trackings mit einbezieht. Dies ist möglich, da für eine ausreichend lange Diffusionszeit der Diffusionskoeffizient des in den Kapseln eingeschlossenen Wassers ungefähr dem Diffusionskoeffizienten der Nanokapseln selbst entspricht. Problematisch ist an dieser Stelle zunächst, dass die mittels Particle Tracking erhaltenen Ergebnisse eine Anzahlverteilung widerspiegeln. Im NMR-Experiment wird jedoch der gesamte Wasseranteil in den Nanokapseln gemessen. Dies bedeutet allerdings, dass eine größere Kapsel mit höherem Gewicht in das Messergebnis eingeht und somit eine Volumenverteilung vorliegen muss. Deshalb ist es nötig, die Anzahlverteilung des Particle Trackings in eine Volumenverteilung umzurechnen. Aus diesem Grund wird mit Hilfe der Anzahlverteilung und der in Kapitel 4.1.1 vorgestellten Gewichtungsmethode ein äußerst ungenaues Ergebnis beim Fitprozess erzielt. Durch Multiplikation mit einem durch Probieren gewählten Faktor von einem Drittel werden im vorgestellten Beispiel saubere Fitkurven erhalten. Der ideale Faktor ergibt sich, wenn der mittlere hydrodynamische Radius der Anzahlverteilung (145 nm) durch den mittleren hydrodynamischen Radius der Volumenverteilung (483 nm) dividiert wird. Dieser Faktor variiert allerdings je nach Messung, so dass dieses Verfahren unbrauchbar wird.

Durch Umrechnung der Anzahl- in eine Volumenverteilung und Nutzung des mittleren hydrodynamischen Radius dieser Volumenverteilung kann ein realistischer Diffusionskoeffizient durch das Particle Tracking vorgegeben werden. Eine weitere Verbesserung ist möglich, wenn dieser Diffusionskoeffizient über die Gewichtungsmethode in fünf verschiedene Diffusionskoeffizienten aufgespalten

5. Diskussion

wird. Im vorgestellten Beispiel (Kapitel 4.1.1 Abbildung 39 d) wird dann ein nahezu perfekter Korrelationskoeffizient von 0.999 erhalten. Die Fitkurven fallen sauber mit den gemessenen Datenpunkten zusammen. Auf diesem Weg wird die gehinderte Diffusion zusätzlich mit Hilfe der Messwerte des Particle Trackings sehr gut beschrieben.

Ohne den Einsatz von Particle Tracking wird für die Beispieldispersion ein gehinderter Diffusionskoeffizient von $9.00 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ im Fitprozess ermittelt. Der mittlere gehinderte Diffusionskoeffizient aus der Volumenverteilung beträgt $5.05 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Ein Grund für die bestehende Abweichung zwischen diesen beiden Diffusionskoeffizienten könnte darin liegen, dass im NMR-Experiment im beobachteten Zeitraum im Mittel nicht alle eingeschlossenen Wassermoleküle mit dem gleichen Diffusionskoeffizienten der Nanokapseln diffundieren und erst nach noch längeren Diffusionszeiten eine Angleichung zwischen dem Diffusionskoeffizienten von gehindertem Wasser und den Kapseln auftritt. Des Weiteren wäre es denkbar, dass größere Kapseln im NMR-Rohr nach einer gewissen Zeit eher sedimentieren könnten und somit nicht mehr zum Messsignal beitragen könnten. Hierdurch sollte der Diffusionskoeffizient zunehmen.

Vorteilhaft ist an dieser Methode, dass ein korrekter gehinderter Diffusionskoeffizient vorgegeben werden kann und nun nur noch drei statt vier Variablen variiert werden müssen. Dies betrifft den freien Diffusionskoeffizienten, die mittlere Austauschzeit sowie die Verkapselungseffizienz.

Bei Blick auf diese Parameter zeigt sich, dass die Fehlergrenzen für die Austauschzeit als auch den freien Diffusionskoeffizienten im Vergleich zum ehemaligen Auswertansatz sowohl absolut als auch relativ betrachtet geringer ausfallen.

Eine deutliche Verschlechterung bei der Umrechnung von der Anzahlverteilung ($R^2=0.920$) in eine Volumenverteilung ($R^2=0.586$) bezüglich des Korrelationskoeffizienten scheint keinen Einfluss auf das Ergebnis zu besitzen. Gleiches gilt für das Einsetzen der Viskosität von Wasser, anstelle der Viskosität der betrachteten Dispersion.

5.1.2 Optimierung der Messmethodik mittels Wasserunterdrückung

Sollen neben dem Wassermolekül auch andere Sondenmoleküle mit der PFG-NMR Technik untersucht werden, dann liegen diese Moleküle meist in deutlich geringerer Konzentration im Vergleich zur Konzentration der Wassermoleküle vor. Im NMR-Experiment bildet dann Wasser das Signal mit der höchsten Gesamtintensität. Die Signale weiterer Moleküle besitzen eine deutlich geringere Gesamtintensität. Im Vergleich zur Gesamtintensität der Signale, also der Intensität freier und gehindert diffundierender Sondenmoleküle, bildet das Messsignal der gehindert diffundierenden Moleküle bei den verwendeten Dispersionen maximal ein Prozent des Gesamtsignals. Je nach Art der Sondenmoleküle dringen diese in unterschiedlichem Maße in die Nanokapseln ein und besitzen teilweise unterschiedliche Anteile am eingekapselten Volumen. Deshalb kann es vorkommen, dass im zugehörigen Stejskal-Tanner Diagramm keine sauberen Messungen dargestellt werden können. Dann ist es natürlich auch nicht möglich mittels Fitkurven präzise Werte für die variablen Parameter zu bestimmen.

Mit Hilfe des Instruments der Unterdrückung des Wassersignals durch Vorsättigung kann auch das Wassersignal im Diffusionsexperiment ausreichend verringert werden, sodass generell ein höherer Verstärkungsfaktor des Messsignals gewählt werden kann. Somit tritt in Folge auch keine Übersättigung am Empfänger des Geräts auf. Dies führt zu einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis für die übrigen Signale der Sondenmoleküle. In Kapitel 4.1.2 zeigt Abbildung 40 eindrucksvoll wie durch Nutzung der Wasserunterdrückung anstelle stark rauschender Messpunkte relativ sauber verlaufende Messkurven erhalten werden können. Dies gilt jedoch nur für Signale, die sich in ausreichendem Abstand vom Wassersignal befinden, da durch die Wasserunterdrückung ein Restsignal des Wassers verbleibt, welches eine aufwändige Phasenkorrektur erforderlich machen würde.

Die Wasserunterdrückung lässt sich außerdem geschickt mit der Wahl eines höheren Startgradienten kombinieren. So wird das freie Wassersignal weiter verringert bzw. ausgeschaltet. Gleichermaßen trifft dies natürlich auch für andere Sondenmoleküle zu, sodass hier die Bedingung gilt, dass für das Anwenden eines höheren Startgradienten notwendigerweise der Diffusionskoeffizient des Sondenmoleküls mindestens siebenmal kleiner sein sollte, als der Diffusionskoeffizient des zu unterdrückenden Wassersignals.

5.1.3 Einfluss von Strahlungsdämpfung

Bei dem Phänomen der Strahlungsdämpfung handelt es sich um eine weitere Form der Relaxation. Strahlungsdämpfung tritt in Folge von Wechselwirkungen mit den Kernspins auf. Die zusätzliche Relaxation wirkt sich entscheidend auf die Breite der Signale sowie auf die Signalintensität aus.^{163,166}

Für die NMR-Messungen und auch für die folgende Auswertung wichtige Parameter, wie der 90°-Puls, die T_1 -Relaxation, die Signalbreite und auch der Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten von Wasser in freier Lösung, wurden im Ergebnisteil untersucht. Außerdem wurden Messungen an einer Nanokapsel-dispersion durchgeführt. Für diese Dispersion wurde zudem neben dem Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten auch der Effekt auf den eingekapselten Anteil von Wasser analysiert.

Es konnte festgestellt werden, dass der 90°-Puls unabhängig von der Konzentration der Protonen in der zu untersuchenden Probe ist. Die gemessenen Werte im Konzentrationsbereich von 4.7 mg/(cm Füllhöhe) bis 90.0 mg/(cm Füllhöhe) befinden sich im Bereich der Standardabweichung eines einzelnen Messwertes.

Die Signalbreite als auch die T_1 -Relaxation zeigen allerdings eine deutliche Abhängigkeit von der Protonenkonzentration. Im selben Konzentrationsbereich verbreitert sich das Wassersignal von 1.52 Hz auf 27.51 Hz. Damit wird bei der niedrigsten Konzentration ein Signal erhalten, welches nur 6 % der Breite des Signals bei höchster Konzentration aufweist. Dasselbe Ergebnis wurde bereits in der Literatur beschrieben.¹⁶³ Für Signale mit einer schwachen Intensität kann also das Signal-Rausch-Verhältnis bei hoher Protonenkonzentration deutlich zu nehmen und zu unbrauchbaren Messergebnissen führen.

Mit Zunahme der Konzentration nimmt die T_1 -Relaxationszeit hingegen ab. Statt einem Wert von 2.60 s für die niedrigste Konzentration wird bei einer Konzentration von 90.0 mg/(cm Füllhöhe) lediglich eine T_1 -Relaxationszeit von 0.03 s mit Hilfe des *Inversion Recovery* Verfahrens ermittelt. Die Verkürzung von T_1 resultiert aus einem größeren Signalverlust in der x,y-Ebene durch den Strahlungsdämpfung-Effekt. Es wird deutlich, dass diese Methode somit für hohe Protonenkonzentrationen nicht nutzbar ist. Andere Arbeiten bestätigen dies und schlagen andere Methoden zur Bestimmung der T_1 -Relaxationszeit vor.^{181,182}

5. Diskussion

Um den Einfluss einer falsch gewählten T_1 -Relaxationszeit auf die Ergebnisse der Diffusionsmessungen zu überprüfen, wurden absichtlich verkürzte Wartezeiten im Diffusionsexperiment mit der korrekten Wartezeit verglichen.

Standardmäßig entspricht die Wartezeit in diesem NMR-Experiment stets einer Zeitdauer von fünfmal T_1 , damit sichergestellt ist, dass die volle Signalintensität wiederhergestellt ist. Im durchgeführten Experiment wurde die Relaxationszeit innerhalb von drei Schritten zwischen eineinhalbmal T_1 und fünfmal T_1 variiert. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass der gemessene Diffusionskoeffizient von Wasser von $2.24 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ($1.5 \cdot T_1$) auf $2.19 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ($5 \cdot T_1$) abnimmt. Zuvor wurde eine Diffusionsmessung an einer mit Gadolinium(III)chlorid versetzten Probe sechsmal wiederholt und die Standardabweichung für den Diffusionskoeffizienten bei diesen Messungen ermittelt. Der an dieser Stelle gemessene mittlere Diffusionskoeffizient von $1.86 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ liegt dabei aufgrund einer höheren Viskosität der Salzlösung¹⁸³ unterhalb des in der Literatur gefundenen Diffusionskoeffizienten von Wasser bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ($2.30 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)¹⁸⁴. Die Standardabweichung beträgt für diese Salzlösung $0.02 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Dies bedeutet, dass die Abweichungen für die verschiedenlangen Wartezeiten zweieinhalbmal höher sind als die zuvor bestimmte Standardabweichung. Insgesamt ist der Unterschied der einzelnen Diffusionskoeffizienten mit maximal 2 % Abweichung voneinander jedoch sehr gering. Es lässt sich also schlussfolgern, dass der Strahlungsdämpfung-Effekt keinen großen Einfluss auf die Diffusionsmessungen ausübt.

Zur weiteren Überprüfung wurden Diffusionsmessungen im Gleichgewicht an einer Nanokapseldispersion durchgeführt. Dabei wurden für zwei verschiedene Konzentrationen ($4.7 \text{ mg}/(\text{cm Füllhöhe})$, $22.6 \text{ mg}/(\text{cm Füllhöhe})$) für fünf verschiedene Diffusionszeiten die gehinderten Diffusionskoeffizienten (ohne den Einsatz von Particle Tracking) bestimmt. Eine Gegenüberstellung zeigt, dass für die Diffusionszeiten von 25 ms bis 200 ms stets kein Unterschied zwischen den ermittelten gehinderten Diffusionskoeffizienten besteht. Einzig für die Messungen mit Diffusionszeiten von 15 ms lässt sich ein Unterschied bei den Diffusionskoeffizienten identifizieren. Die Differenz beträgt $0.02 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$, entspricht aber somit der oben aufgeführten Standardabweichung. Auch hier scheint somit kein Einfluss der Strahlungsdämpfung auf die Messung vorzuliegen. Bei Betrachtung der Diffusionskoeffizienten im zuletzt beschriebenen Experiment fällt zudem auf, dass mit Zunahme der Diffusionszeit kleinere Diffusions-

5. Diskussion

koeffizienten berechnet werden. Eine mögliche Begründung hierfür kann sein, dass mit Zunahme der Diffusionszeit weitaus mehr Interaktionen der Wassermoleküle mit den Kapselwänden auftreten und somit eine insgesamt stärkere Behinderung dieser Moleküle in ihrer Diffusion stattfindet. Insgesamt erreichen auch in Summe mehr Moleküle die Kapselwand.

Im Zuge des Experimentes wurden außerdem die Anteile des gehinderten Wassers am gesamten Wasser in der Probe für die verschiedenen Diffusionszeiten und Konzentrationen bestimmt. Hier zeigt sich exakt dasselbe Bild wie bei den gehinderten Diffusionskoeffizienten: Für die Diffusionszeiten zwischen 25 ms und 200 ms wird für beide Konzentrationen stets der gleiche Anteil an eingeschlossenem Wasser bestimmt. Einzig für eine Diffusionszeit von 15 ms werden zwei verschiedene Werte von 4.6 % und 4.2 % gefunden. Es ist also auch keine Auswirkung der Strahlungsdämpfung auf die gehindert diffundierende Menge Wasser zu identifizieren. In Konsequenz darf sich auch keine Auswirkung auf die mittlere Austauschzeit und somit letztlich auf die effektive Permeabilität zeigen, da die Zerfallskurven im selben Abstand zueinander entlang der y-Achse verlaufen. Diese Distanz ist entscheidend für die Bestimmung der mittleren Austauschzeit.

Es ist weiterhin zu erkennen, dass der gehindert diffundierende Anteil an Wasser mit Zunahme der Diffusionszeit ebenfalls ansteigt. Dies war zu erwarten, da wie schon zuvor beschrieben die Interaktionen zwischen Kapselwand und Wassermolekülen mit steigender Diffusionszeit zunehmen. So werden insgesamt mehr Wassermoleküle in ihrer Diffusion behindert.

Es konnte somit demonstriert werden, dass der Einfluss der Strahlungsdämpfung auf die durchgeführten Diffusionsexperimente vernachlässigbar ist.

5.1.4 Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten

Ein weiterer Parameter, der besonders bei zeitaufgelösten Diffusionsmessungen von Bedeutung sein könnte, ist die Konzentration der zu beobachtenden Sondenmoleküle. Bei einer zeitaufgelösten PFG-NMR-Messung wird eine Probe erst unmittelbar vor dem Messbeginn mit den Sondenmolekülen versetzt.

Anschließend wird die Messung schnellstmöglich gestartet. Hierbei ist es natürlich notwendig, dass sich die Probe mit den Sondenmolekülen homogen vermischt,

5. Diskussion

um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Die Mischzeit sollte hierbei möglichst kurz ausfallen, damit die Verteilung der Sondenmoleküle in der Probe möglichst früh beobachtet werden kann. Im Falle einer Nanokapseldispersion könnten so schon zu viele Moleküle das Kapselinnere erreicht haben, sodass bereits die Einstellung eines Gleichgewichts stattgefunden haben könnte. Für niedrigviskose Mischungen lassen sich Mischzeiten im unteren Sekundenbereich realisieren. Werden jedoch langkettige Polymere wie die in dieser Arbeit untersuchten PEG höherer Molmasse verwendet, dann können die Mischungen schnell eine hohe Viskosität erreichen, was den Mischvorgang deutlich verlängert. Um Abhilfe zu schaffen ist es notwendig die Konzentration der PEG höherer Molmasse zu verringern. In Kapitel 4.1.4 wurden die Diffusionskoeffizienten verschiedener PEG in Abhängigkeit der Konzentration gemessen. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Konzentration besonders für niedermolekulare PEG einen klaren Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten besitzt. Generell zeigt sich für alle PEG eine exponentielle Abnahme des Diffusionskoeffizienten mit Zunahme der PEG Konzentration. Ein ähnlichen Kurvenverlauf für PEG in einem Molmassenbereich von 200 g/mol bis 10000 g/mol stellten Vergara et al. mittels Gouy Interferometrie fest.¹⁸⁵

Die Abnahme des Diffusionskoeffizienten resultiert aus einer gehinderten Beweglichkeit der Moleküle, wenn die Konzentration der PEG Moleküle und somit auch die Viskosität der Gesamtlösung erhöht wird. Werden jedoch PEG höherer Molmasse betrachtet, so fällt auf, dass sich die Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit der Konzentration nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Für PEG 20000 beispielsweise wird für die Konzentrationen von 150 mg/g Wasser und 750 mg/g Wasser ein Unterschied von $3.09 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ermittelt. Der Diffusionskoeffizient bei geringerer Konzentration ist trotzdem viel niedriger als der Diffusionskoeffizient von PEG Molekülen geringerer Molmasse bei höherer Konzentration. Es liegt also nahe, für PEG höherer Molmasse die Konzentration an PEG zu verringern, um einer schlechten Handbarkeit der Mischungen bei hoher Konzentration zu entgehen und somit eine Verkürzung der Mischzeit herbeizuführen. Durch die Reduzierung der Viskosität aufgrund der Wahl einer abweichenden Konzentration ist es damit wahrscheinlicher eine genauere Geschwindigkeitskonstante für den Eindringvorgang der PEG-Moleküle zu bestimmen, da die Messung schneller gestartet werden kann.

5.2 Permeabilität der Standard-Membran

In vorausgegangenen Arbeiten wurden die Polymermembranen der Nanokapseln meist basierend auf einer anderen Monomierzusammensetzung hergestellt. Weiterhin wurden bei der Kapselsynthese Stabilisatoren verwendet, die für viele Permeabilitätsstudien mittels PFG-NMR-Technik ungeeignet sind, weil diese Moleküle NMR-Signale im Bereich vieler Sondenmoleküle liefern. Stattdessen wird der Einsatz ionischer Tenside wie NDS und DTAC erprobt. Aufgrund fehlender Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen treten bei diesen Molekülen keine Überlagerungen von Signalen im Bereich des Wassersignals im NMR-Spektrum auf. Aus diesem Grund war es zunächst notwendig für das genutzte Kapselsystem den idealen Syntheseansatz zu finden.

Die hergestellte Polymermembran besteht dabei zum Teil aus *n*-Butyl-2-cyanoacrylat als auch aus Propargyl-2-cyanoacrylat. Dieses Monomer eröffnet durch seine terminale Alkinfunktion die Möglichkeit Oberflächenmodifizierungen mittels Click-Chemie an den Membranen vorzunehmen. Die behandelten Nanokapseln werden der Einfachheit halber weiterhin als PACA-Nanokapseln bezeichnet.

Generell lassen sich mit den vorgestellten Methoden kinetisch stabile wässrige Nanokapseldispersionen herstellen. Ungünstig ist jedoch, dass unabhängig von der Aufarbeitungsmethode zum Umdispergieren, entweder durch Zentrifugieren oder durch Abdampfen, anstelle von Nanokapseldispersionen auch Gele erhalten werden können. Diese unerwünschte Gelbildung tritt dabei häufiger beim Redispergierprozess nach dem Zentrifugieren auf. Denkbar ist es, dass die Gelbildung aus einer Netzwerkbildung vom Tensidsystem aus Span 80 und NDS resultiert. Grewe et al. haben bereits gezeigt, dass solche Gele durch Kombination von SDS mit Fettsäuren zugänglich sind.¹⁸⁶

Die erhaltenen Kapseldispersionen wurden anschließend auf Reproduzierbarkeit hinsichtlich der hydrodynamischen Radien und den mittels PFG-NMR erhaltenen Parametern untersucht. Es fällt dabei auf, dass mit beiden Aufarbeitungsmethoden im Mittel ein hydrodynamischer Radius von 112 nm erreicht wird. Werden die Dispersionen zentrifugiert, so ist die Streuung um den Mittelwert größer. Außerdem werden höhere Verteilungsbreiten erzielt (Kapitel 4.2.1 Abbildung 42). Auch bei der Berechnung der volumenbezogenen Größenverteilung werden höhere Werte für die Zentrifugiermethode erhalten. Des Weiteren ist die Streuung um den Mittelwert insgesamt höher.

5. Diskussion

Im NMR-Experiment konnte nicht mit allen Dispersionen eine auswertbare Messung durchgeführt werden. Einige Dispersionen lieferten kein gehindertes Wassersignal. Dies bedeutet, dass entweder eine zu niedrige Konzentration an gehindertem Wasser vorlag oder dass der Austauschprozess von Wasser durch die Polymermembran so schnell verläuft, dass keine Signale bei starkem Gradienten erhalten werden können.

Am Beispiel einer Dispersion wurde im Vorfeld die Vergleichbarkeit von Messungen an den zwei zur Verfügung stehenden Spektrometern sichergestellt. Außerdem wurde demonstriert, dass es nicht notwendig ist, die Dispersionen stets in einem festgelegten Zeitraum nach der Synthese zu untersuchen, da innerhalb von 64 h kein nennenswerter Einfluss der Zeit auf die erhaltenen Parameter wie die Diffusionskoeffizienten, die Verkapselungseffizienz und die mittlere Austauschzeit existiert.

Die gemessenen mittleren Austauschzeiten für die verschiedenen Dispersionen wurden zunächst wie in Kapitel 2.5.7 in effektive Permeabilitäten umgerechnet. Bei Vergleich der effektiven Permeabilitäten ist erkennbar, dass für die Aufarbeitung durch Abdampfen eine geringere Standardabweichung erhalten wird. Für die Methode beträgt die Standardabweichung $0.48 \mu\text{m/s}$ wohingegen bei der Zentrifugation ein Wert von $1.43 \mu\text{m/s}$ vorliegt. Die Mittelwerte der beiden Methoden liegen dabei in einem ähnlichen Bereich (Abdampfen: $1.33 \mu\text{m/s}$, Zentrifugieren: $1.56 \mu\text{m/s}$).

Da die Dispersionen in unterschiedlich starkem Maße aufkonzentriert werden mussten, damit ein ausreichend intensives Wassersignal im Bereich von höheren Gradientenstärken erhalten wurde, ist ein direkter Vergleich der Anteile eingekapselten Wassers nicht möglich. Eine Bildung des Produkts aus dem freien Diffusionskoeffizienten von Wasser mit dem eingekapselten Anteil von Wasser sollte hier allerdings Abhilfe schaffen, da in Folge des Aufkonzentrierens die Kapselkonzentration und somit auch die Viskosität der Dispersion ansteigen sollten. In Konsequenz dürfte sich auch der freie Diffusionskoeffizient erhöhen.

Bei der Bildung des Produkts wird deutlich, dass für beide Methoden stets Werte in einem Bereich von $0.02 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ bis $0.17 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ erhalten werden. Ein Ausreißer wird für die Zentrifugiermethode beobachtet (Kapitel 4.2.1 Abbildung 45).

5. Diskussion

Zusammenfassend betrachtet erscheint es also deutlich sinnvoller, den Umdispersiervorgang durch Abdampfen von Cyclohexan bei vorheriger Zugabe von Wasser durchzuführen. Eine geringere Streuung hinsichtlich des hydrodynamischen Radius, des Anteils an Wasser in den Kapseln am Gesamtwasservolumen und vor allem der effektiven Permeabilität sind klare Argumente für die Abdampf- und gegen die Zentrifugiermethode. Möglicherweise lassen sich beim Abdampfen des Cyclohexans mildere Bedingungen erzielen, die einen nicht so hohen Stress auf die Kapseln ausüben im Vergleich zum Zentrifugieren. Außerdem ist beim Abdampfen stets derselbe Teil Dispersion übrig, wohingegen es möglich ist, dass beim Zentrifugieren ein gewisser Anteil an Nanokapseln in der organischen Phase verbleibt, die nach dem Zentrifugieren von der wässrigen Phase abgetrennt wird. Der entnommene Teil könnte je nach Ansatz eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen.

Da beide beschriebene Methoden die Gemeinsamkeit aufweisen, sporadisch ein Gel anstelle einer Kapseldispersion zu liefern, wurde die Kapselsynthese nochmals variiert. Nach der Polymerisation der Kapselmembran wird die W/O-Dispersion unter hoher Rührstärke in einen Rühraufbau gegeben, welcher Wasser als auch einen zusätzlichen Stabilisator erhält. Dabei ist es vorstellbar, dass sich die Dispersion fein in der wässrigen Phase verteilt und somit eine W/O/W-Dispersion entsteht. Unter Erwärmen kann die organische Phase an dieser Stelle schonender abgedampft werden. Anschließend wird die Dispersion mit einem organischen Lösungsmittel gewaschen. Es tritt keine Gelbildung mehr auf.

Um eine bestmöglich reproduzierbare Dispersion zu erhalten wurden im Folgenden die Tenside NDS und DTAC zur Kapselpräparation in unterschiedlicher Menge eingesetzt und die Qualität der erhaltenen Dispersionen hinsichtlich Kapselgröße, Dispersionsstabilität und Permeabilität von Wasser durch die Kapselwände miteinander verglichen.

Für das Tensid NDS ist im Bereich von 5 – 40 mg kein Einfluss der Tensidmenge auf die Kapselgröße zu erkennen. Die Kapseln besitzen im Mittel einen Radius von 140 ± 45 nm. Das Volumenmittel beträgt 248 nm. Für die drei Tensidmengen von 5 mg, 30 mg und 40 mg wurde die Langzeitstabilität der Dispersionen untersucht. Alle drei Dispersionen sind über einen Zeitraum von circa 20 Tagen stabil und zeigen keine bemerkenswerte Veränderung im hydrodynamischen

5. Diskussion

Radius. Es fällt allerdings auf, dass der Radius der Dispersion, die mit 30 mg NDS stabilisiert wurde, stets den niedrigsten Wert aller Dispersionen aufweist.

Die mittels DTAC stabilisierten Nanokapseln zeigen eine ähnliche Größenverteilung. Einzig mit einer Tensidmenge von 5 mg scheint keine ausreichende Stabilisierung möglich zu sein, es wird ein abweichender Radius von 196 nm mit einer Verteilungsbreite von 90 nm erhalten. Alle anderen Dispersionen bewegen sich auf einem ähnlichen Größenniveau und im Mittel beläuft sich der hydrodynamische Radius auf 137 ± 47 nm. Der volumenbezogene hydrodynamische Radius beträgt im Mittel 422 nm. Auch bei der Langzeituntersuchung der mit 29 mg DTAC stabilisierten Dispersion ist ein konstanter Wert zu verzeichnen, sodass sich die Tenside bezüglich der Größenverteilungen nur unwesentlich voneinander unterscheiden, wobei NDS im Mittel einen deutlich kleineren volumenbezogenen Radius aufweist.

Mit den PFG-NMR Messungen werden für die mit NDS stabilisierten Dispersionen Werte zwischen $0.17 \mu\text{m/s}$ und $0.42 \mu\text{m/s}$ erhalten. Im Mittel beträgt die Permeabilität $0.31 \mu\text{m/s}$. Es wird auch hier deutlich, dass zwischen der Permeabilität und der Menge an Tensid kein Zusammenhang existiert. Die Verkapselungseffizienz nimmt allerdings mit Zunahme der Menge an NDS zu und weist im Durchschnitt einen Wert von 0.0017 auf.

Generell sollte berücksichtigt werden, dass die im Folgenden bestimmten Werte für die Verkapselungseffizienz (dies gilt auch für die weiteren Kapitel) durch alle Vorgänge beeinflusst werden, bei denen Kapseln verloren gehen.

Dies ist zum Beispiel durch die Filtrationsschritte möglich. Außerdem können Kapseln durch thermische Einwirkung zerstört werden oder sich durch Lösungsmittelzusatz zu einem Teil auflösen. Durch Zusammenlagern mehrerer Kapseln ist es denkbar, dass weitere Zwischenräume zwischen den einzelnen Kapseln entstehen, sodass ein höherer Anteil von eingeschlossenem Wasser ermittelt wird. Trotz dieser Einflussfaktoren bietet die Verkapselungseffizienz einen sinnvollen Ansatz zum Vergleich des Anteils von eingeschlossenem Wasser oder anderen Molekülen. Die meisten der aufgezählten Einflüsse sollten nämlich im Mittel für alle Dispersionen in gleichem Maße wirksam sein.

Auch wenn DTAC genutzt wird ist keine Korrelation zwischen der Tensidmenge und der effektiven Permeabilität erkennbar. Für dieses Tensid schwanken die Werte zwischen $0.18 \mu\text{m/s}$ und $0.27 \mu\text{m/s}$. Der Mittelwert beträgt $0.23 \mu\text{m/s}$. Auch

5. Diskussion

hier nimmt die Verkapselungseffizienz mit Zunahme der Tensidmenge zu. Allerdings beträgt der Anteil an eingekapseltem Wasser im Mittel lediglich 0.0003. Bei Vergleich der beiden Tenside fällt also auf, dass jeweils in Abhängigkeit der eingesetzten Menge an Tensid kein Einfluss auf die effektive Permeabilität existiert. Werden allerdings beide Tenside miteinander verglichen, so wird deutlich, dass mit DTAC im Durchschnitt geringere effektive Permeabilitäten erzielt werden. Es scheint also ein Zusammenhang zwischen verwendetem Tensid und Permeabilität zu bestehen. Die Verkapselungseffizienzen nehmen für beide Tenside mit der Steigerung der Tensidmenge zu. Während sich mit NDS eine exponentielle Zunahme des eingekapselten Wassers andeutet, so verläuft die Zunahme der Verkapselungseffizienz bei den mit DTAC stabilisierten Kapseln eher linear. Generell liegt der Anteil des eingekapselten Wassers für die mit NDS stabilisierten Nanokapseln um etwa eine Zehnerpotenz höher.

In einem letzten Schritt wurde jeweils für eine Tensidmenge beider Tenside die Kapselsynthese zweimal wiederholt, um die Reproduzierbarkeit der Synthesen zu vergleichen.

Für 40 mg NDS werden in den drei Ansätzen Radien zwischen 118 nm und 140 nm erhalten, der Mittelwert beträgt 131 nm und die Standardabweichung ist 10 nm. Die effektive Permeabilität bewegt sich zwischen $0.14 \mu\text{m/s}$ und $0.34 \mu\text{m/s}$, wobei der Mittelwert $0.24 \mu\text{m/s}$ beträgt und die Standardabweichung einen Wert von $0.10 \mu\text{m/s}$ aufweist. Der mittlere eingekapselte Anteil ist 0.0024.

Wenn 29 mg DTAC verwendet werden, dann schwanken die Radien zwischen 109 nm und 141 nm. Dabei ist der Mittelwert 128 nm und die Standardabweichung beträgt 16 nm. Hinsichtlich der Permeabilitäten werden Werte zwischen $0.14 \mu\text{m/s}$ und $0.27 \mu\text{m/s}$ erzielt. Im Durchschnitt beträgt die Permeabilität $0.21 \mu\text{m/s}$ bei einer Standardabweichung von $0.07 \mu\text{m/s}$. Die Verkapselungseffizienz ist im Mittel 0.0004.

Auch bei diesen Dispersionen weisen die hydrodynamischen Radien ähnliche Größen auf, wobei erneut der Mittelwert für die mittels DTAC stabilisierten Kapseln kleiner ausfällt. Gleiches gilt außerdem für die effektive Permeabilität sowie für den Anteil an eingekapseltem Wasser.

Da der Fokus dieser Arbeit auf den Permeabilitätsmessungen liegt ist die Reproduzierbarkeit der Werte für die effektiven Permeabilitäten ein entscheidender Faktor. Hier erweist sich erneut DTAC als das vorteilhaftere Tensid, da die

5. Diskussion

Standardabweichung der effektiven Permeabilität auch hier einen geringeren Wert aufweist. Generell werden mit beiden Tensiden vernünftige Werte erhalten, sodass in einem späteren Anwendungsfall je nach Gebiet aus beiden Tensiden ausgewählt werden könnte. Eine perfekte Reproduzierbarkeit kann vermutlich nicht erreicht werden, da das Monomer Propargyl-2-cyanoacrylat in kleinen Chargen selbst synthetisiert wird. Dabei ist es nicht möglich sehr große Syntheseansätze durchzuführen. Durch den Einsatz verschiedener Chargen ist es möglich, dass durch minimale Unterschiede in der Zusammensetzung geringe Abweichungen in der Kapselsynthese hervorgerufen werden.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde außerdem der Einfluss der organischen Waschflüssigkeit auf die Permeabilität untersucht. Die obigen Experimente wurden stets mit Diethylether durchgeführt. Bei Verwendung von Dichlormethan und Chloroform wird kein Wassersignal bei höheren Gradientenstärken gemessen. Dies bedeutet, dass die Kapseln durch die verwendeten Lösungsmittel zerstört werden oder die Permeabilität von Wasser so gering sein muss, dass ein Austausch von Wasser so schnell verläuft, dass kein Signal von gehindert diffundierendem Wasser existiert. Mit Toluol und Ethylacetat stehen zwei Alternativen zu Diethylether bereit. Auffällig ist, dass mit Toluol eine deutlich geringere effektive Permeabilität für Wasser erhalten wird. Die Permeabilität beträgt in diesem Fall $0.04 \mu\text{m/s}$. Mit Ethylacetat ($0.26 \mu\text{m/s}$) und Diethylether ($0.27 \mu\text{m/s}$) werden deutlich höhere Werte erzielt. Es wird also klar, dass die effektive Permeabilität deutlich durch die Wahl der Waschflüssigkeit beeinflusst werden kann.

Ein weiterer denkbarer Einflussfaktor auf den hydrodynamischen Radius und die effektive Permeabilität sollte die Zusammensetzung der Polymermembran der Nanokapseln sein. Deshalb wurden Nanokapseldispersionen mit unterschiedlichen Anteilen von nBCA und PCA hergestellt. Es wurden sowohl mittels DTAC als auch durch NDS stabilisierte Dispersionen mit unterschiedlichen Zusammensetzungen der Polymermembran hergestellt.

Für beide Versuchsreihen kann keine Korrelation zwischen dem Radius der Kapseln und der Zusammensetzung der Membran identifiziert werden. Generell wurden Kapseln in einem ähnlichen mittleren Größenbereich hergestellt. Im Mittel

5. Diskussion

liegt der Radius für mit NDS stabilisierte Dispersionen bei 132 nm. Mit DTAC als Stabilisator wird ein Mittelwert von 177 nm erhalten. Deutlich wird jedoch, dass Dispersionen, die ohne einen Anteil nBCA hergestellt wurden in beiden Messreihen stets den höchsten hydrodynamischen Radius aller Dispersionen aufweisen. Ein Grund für größere Radien reiner Polypropargyl-2-cyanoacrylat-Nanokapseldispersionen könnte in den Unterschieden der Amphiphilie liegen. nBCA besitzt eine längere Alkylkette als PCA und orientiert sich möglicherweise schneller zum Bereich der Grenzflächen der Emulsion. Für PCA könnte dieser Vorgang länger dauern, sodass die Größe der Wassertropfen in dem verlängerten Zeitbereich anwachsen könnte.

Hinsichtlich der Permeabilität ergeben sich für die mit verschiedenen Tensiden stabilisierten Dispersionen Ähnlichkeiten. Werden die Polymermembranen nur aus nBCA gebildet, so ist eine Messung der mittleren Austauschzeiten im Stimulated Echo Experiment nicht möglich. Folglich können auch keine effektiven Permeabilitäten berechnet werden. Dies gilt ebenso für die mittels DTAC stabilisierte Dispersion mit einer Zusammensetzung von 75 mol% nBCA und 25 mol% PCA. Für diese Nanokapselsysteme findet eine Überlagerung der Zerfallskurven bis hin zu einer veränderten Platzierung der Zerfallskurven entlang der y-Achse in der Stejskal-Tanner Auftragung statt. Während normalerweise im Bereich der gehinderten Diffusion die kürzeste Diffusionszeit zum größten y-Wert führt und die längste Diffusionszeit den niedrigsten y-Wert herbeiführt ist die Position für diese Auftragungen vertauscht. Ein möglicher Grund für diesen Verlauf könnten sehr große Kapselsysteme sein, allerdings wird bei Blick auf die volumenabhängigen Radienverteilungen (Kapitel 4.2.3.1 Abbildung 56 und Abbildung 57) deutlich, dass weitere untersuchte Dispersionen weitaus größere Werte aufweisen. Dementsprechend muss der Kurvenverlauf auf vergleichsweise dichte Membranen bei Einsatz von einem hohen Anteil nBCA zurückzuführen sein, die sich in dem gewählten Messbereich bzw. mit der gewählten Messmethodik nicht zielgerichtet untersuchen lassen. Im Bereich der Austauschzeiten dieser Membranen ist allerdings auch das zeitaufgelöste NMR-Experiment noch nicht nutzbar. In den Arbeiten von Groß-Heitfeld und Linders wurde gezeigt, dass sich die Permeabilitäten von Wasser durch eine Poly-*n*-butyl- als auch durch eine Poly-2-Octylcyanoacrylat-Membran nicht stark voneinander unterscheiden.^{133,43} Eine exakte Vergleichbarkeit der Kapselsysteme ist an dieser Stelle nicht gegeben, da

5. Diskussion

die dort hergestellten Nanokapseldispersionen durch andere Tenside stabilisiert wurden. Auch der Syntheseweg weicht von dem hier beschriebenen Weg ab. Zu bedenken ist außerdem, dass die dort betrachteten Moleküle einen chemisch ähnlichen Esterrest besitzen. Die dort erzielten Ergebnisse müssen also nicht zwingend mit den hier beschriebenen Resultaten vergleichbar sein.

Für die mit NDS stabilisierten Nanokapseln wird für eine Zusammensetzung von 80 mol% nBCA und 20 mol% PCA außerdem eine sehr geringe effektive Permeabilität von $0.04 \mu\text{m/s}$ gemessen. Systeme mit einem höheren PCA Anteil bewegen sich dagegen in einem Bereich von $0.11 \mu\text{m/s}$ bis $0.17 \mu\text{m/s}$. Dieser Sprung in der effektiven Permeabilität unterstützt die obere Aussage, dass die Dispersionen mit geringem PCA Anteil keine Auswertung erlauben, weil die effektive Permeabilität zu niedrig ausfällt.

Die Permeabilitäten der mit DTAC stabilisierten Kapseldispersionen weisen für PCA Anteile zwischen 50 mol% und 100 mol% keinen Trend auf. Die Werte befinden sich in einem Bereich von $0.16 \mu\text{m/s}$ und $0.49 \mu\text{m/s}$. Damit werden für den Stabilisator DTAC höhere Permeabilitäten im Vergleich zum Tensid NDS erzielt.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Kapselsynthese bezüglich der Monomeranteile variabel gestaltbar ist. Es treten jedoch Unterschiede bezüglich der Permeabilität als auch der Größenverteilungen auf.

Nach der Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren wie der Zusammensetzung der Membran und des verwendeten Tensids ist es von großem Interesse die Durchlässigkeit der Polymermembranen für verschiedene Moleküle zu untersuchen. Als Membran wurde für diese Experimente eine Membran mit der Zusammensetzung 50 mol% nBCA und 50 mol% PCA gewählt, die durch das Tensid DTAC stabilisiert wird. Diese Membran zeigt einen guten Kompromiss aus Anzahl der Alkylgruppen für eine nachträgliche Modifizierung durch die Click-Chemie sowie für die Reproduzierbarkeit des Kapselsystems hinsichtlich Kapselgröße und Permeabilität. Nachfolgend wurden in einem ersten Experiment Polyethylenglykole verschiedener Molmassen in einem Bereich von 600 g/mol bis 15000 g/mol als Sondenmoleküle eingesetzt. In einem zeitaufgelösten PFG-NMR-Experiment wurde das Eindringverhalten dieser Moleküle in das Innere der Nanokapseln analysiert. Im Vorfeld wurden dazu die Diffusionskoeffizienten der verschiedenen PEG-Varianten in einer wässrigen Lösung untersucht. Dabei ist

5. Diskussion

eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten mit zunehmender Molmasse der PEG Moleküle zu identifizieren. Die Abnahme folgt einem linearen Trend. Insgesamt fällt dabei auf, dass einige PEG Moleküle trotz höherer Molmasse einen größeren Diffusionskoeffizienten aufweisen können als PEG Moleküle kleinerer Molmasse. Dies ist zum Beispiel für PEG 8000 und PEG 10000 der Fall. Werden die Gradientenstärken betrachtet bei denen das PEG Signal im NMR-Spektrum nicht mehr vorhanden ist, so ist festzustellen, dass die maximale Gradientenstärke mit zunehmender molarer Masse nicht immer wie erwartet ansteigt. So reicht es aus für PEG 10000 eine Gradientenstärke von 330 G/cm zu wählen. Für PEG 8000 hingegen ist eine Gradientenstärke von 400 G/cm erforderlich. Diese nicht eindeutige Zunahme der Gradientenstärke könnte auf unterschiedlich starke Verteilungsbreiten der Molmassen der PEG Moleküle zurückzuführen sein. Möglicherweise ist die Verteilungsbreite des verwendeten PEG 8000 größer als die von PEG 10000, sodass insgesamt mehr PEG Moleküle mit Molmassen größer als 10000 g/mol vorliegen könnten. Diese großen PEG Moleküle können dann den Diffusionskoeffizienten von einigen PEG Molekülen maßgeblich beeinflussen.

Im nächsten Schritt wurden dann die PEG Sonden mit einer Nanokapseldispersion versetzt. Hierbei wurde das Anwachsen der Signalintensität beobachtet und die Signalintensität gegen die Zeit aufgetragen. Aus den erhaltenen Diagrammen konnten die Geschwindigkeitskonstanten durch die Suche einer Anpassungsfunktion ermittelt werden. Anschließend wurden die Halbwertszeiten des Eindringprozesses der PEG Moleküle in die Kapseln und die effektiven Permeabilitäten der PEG berechnet. Hierbei wurde festgestellt, dass die Halbwertszeiten mit Zunahme der molaren Masse der Sonden ansteigen. Entsprechend sinkt die Permeabilität. Beide Parameter zeigen ein lineares Verhalten in Abhängigkeit der molaren Masse der PEG. Die Messungen decken sich mit der Erwartungshaltung. Da die Porengrößen der Kapselmembranen begrenzt sind, sollten größere Moleküle mit gleichen chemischen Eigenschaften langsamer durch die Membranen diffundieren. Größere PEG Moleküle müssen möglicherweise auch ihre Tertiärstruktur verändern um durch die Membranen zu diffundieren. Dies könnte den Prozess ebenfalls verlangsamen. Abweichungen von der linearen Ausgleichskurve könnten ebenfalls auf die Tertiärstruktur der Sondenmoleküle zurückzuführen sein. Eine lineare Zunahme der Austauschzeit von PEG im Bereich von 200 g/mol bis

5. Diskussion

3400 g/mol wurde bereits von Leson an polymeren Vesikeln bestehend aus Poly(2-vinylpyridin) und Polyethylenoxid festgestellt. Dagegen zeigte sich im Bereich größerer Molmassen (12000 g/mol bis 400000 g/mol) eine Abnahme der Steigung bei der Zunahme der Austauschzeiten in Abhängigkeit der molaren Masse.²⁸

Neben den verschiedenen PEG-Varianten, die sich maßgeblich in ihrer Größe unterscheiden, jedoch nahezu identische chemische Eigenschaften aufweisen, wurden weitere Sondenmoleküle eingesetzt. Neben Wasser wurde eine Auswahl an Molekülen im Bereich von 32 g/mol bis 180 g/mol getroffen. Hierzu zählen kurzkettige Alkohole oder Diole wie z. B. Ethanol bzw. 1,2-Butandiol oder auch Phosphonate (Diisopropyldimethylphosphonat) oder Phosphate (Trimethylphosphat). Weiterhin wurden weitere organische Moleküle wie Aceton, 1,4-Dioxan oder Acetonitril in ihrem Austauschverhalten untersucht (die weiteren genutzten Sonden können Tabelle 28 in Kapitel 8.4.1 entnommen werden).

Bei Betrachtung der mittleren Austauschzeiten oder effektiven Permeabilitäten in Abhängigkeit von der molaren Masse der Sondenmoleküle ist klar zu erkennen, dass kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern existiert. Zwar erreicht PEG 200 mit der größten molaren Masse die geringste Permeabilität, aber die anderen Datenpunkte folgen keiner Korrelation. So besitzt Wasser mit 18 g/mol einen ähnlichen Wert für die Permeabilität wie Trimethylphosphat.

Nachfolgend wurde untersucht, ob mit Hilfe der Löslichkeitsparameter nach Hansen eine Korrelation hergestellt werden kann. Mit Hilfe der nach Charles M. Hansen benannten Parameter kann erklärt werden, wieso ein Lösungsmittel bestimmte Stoffe löst und wiederum andere Moleküle nicht löslich sind. Besitzen das Solvens und die zu lösende Komponente gleiche oder ähnliche HSP, so ist nach Hansens Theorie der zu lösende Stoff im Lösungsmittel löslich. Stark voneinander abweichende HSP haben zur Folge, dass die Komponente nicht gelöst werden kann. Insgesamt lassen sich die HSP aus drei Parametern zusammensetzen: Wasserstoffbrückenbindungs-, Dipol-Dipol- und Dispersion-Parameter. Für eine ausführliche Behandlung der Grundlagen der Theorie nach Hansen sei auf Kapitel 2.6 und weiterführende Literatur verwiesen.^{168,187}

Entsprechend wurde die effektive Permeabilität gegen die verschiedenen Parameter aufgetragen. Wird die effektive Permeabilität in Abhängigkeit der

5. Diskussion

Summe der drei HSP betrachtet, so lässt sich insgesamt eine Abnahme der effektiven Permeabilität mit Zunahme der Summe der HSP identifizieren. Diese Abnahme gilt allerdings nicht über den gesamten Molmassenbereich. Die Verminderung der effektiven Permeabilität ist im speziellen in den einzelnen Molmassenbereichen der untersuchten Sondenmoleküle zu erfassen. Die Moleküle lassen sich dabei in die Bereiche 30-50 g/mol, 55-90 g/mol und 140-180 g/mol einteilen. Innerhalb der drei Gruppen existiert dabei eine ähnliche Tendenz.

Bei einer Darstellung der Permeabilität gegen den Dipol-Dipol-Parameter ist keine Korrelation zu erkennen. Gleiches gilt weitestgehend für eine Auftragung gegen den Dispersion-Parameter. Hier zeigt sich lediglich eine lineare Korrelation im Bereich der Moleküle in einem Bereich von 140-180 g/mol. Dieser Zusammenhang könnte möglicherweise zufällig bestehen.

Eine besonders deutliche Korrelation ist zu beobachten, wenn die effektive Permeabilität in Abhängigkeit des Wasserstoffbrückenbindungsparameters δH betrachtet wird. In diesem Fall lassen sich ähnlich wie bei der Darstellung der Summe aller HSP Abnahmen in der effektiven Permeabilität mit steigendem δH beobachten. Dies erklärt vermutlich auch die Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von der Summe der HSP, da für die betrachteten Sonden δH den größten Schwankungen unterliegt und somit eine große Auswirkung auf die Änderung der Summe der HSP besitzt. Die Korrelation ist bei Fokussierung auf δH deutlich ausgeprägter als bei der Betrachtung der Summe aller HSP. Die linearen Ausgleichskurven geben den Verlauf der Datenpunkte für die beiden geringsten Molmassenbereiche sehr gut wieder. Außerdem verlaufen die beiden Kurven nahezu parallel zueinander, sodass für die Bereiche 30-50 g/mol und 55-90 g/mol die gleichen Abhängigkeiten bestehen. Einzig für den Molmassenbereich von 140-180 g/mol ist ein Unterschied in der Steigung der Ausgleichsgeraden zu erkennen. Die Gerade besitzt dabei eine höhere Steigung. Da in diesem Größenbereich nur drei Datenpunkte erfasst werden konnten, bleibt offen, ob durch die Analyse weiterer Moleküle im selben Größenbereich ein anderer Geradenverlauf erzielt werden könnte. Ein Grund für die Abweichung könnte darin bestehen, dass die Moleküle mit dem Phosphoratom ein Element der dritten Periode des Periodensystems enthalten. Dies hat einen deutlichen Anstieg in der Atommasse und somit auch der Molmasse des Moleküls zur Folge.

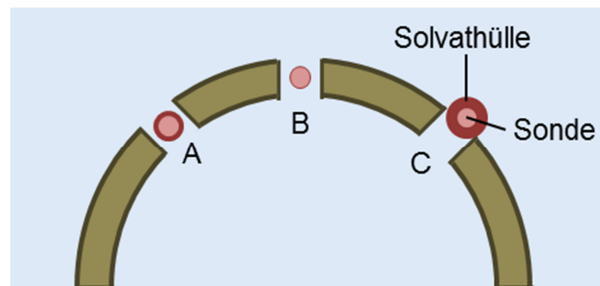


Abbildung 111: Modell zur Beschreibung des Permeationsprozesses von Sondenmolekülen durch die Standard-Kapselmembran: Aufgrund der unterschiedlich stark ausgeprägten Solvathüllen, um die Sondenmoleküle herum (A: mittelgroß, B: klein, C: groß im Verhältnis zur Sonde selbst), erreichen die Sonden unterschiedlich hohe effektive Permeabilitäten.

Die Korrelation der effektiven Permeabilität mit δH erscheint schlüssig, weil mit steigendem δH -Wert die Möglichkeit der Moleküle Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden ansteigt. Dies bedeutet gleichzeitig, dass die Moleküle eine größere Solvathülle aufweisen und somit insgesamt einen größeren hydrodynamischen Radius besitzen. Je größer der hydrodynamische Radius dann ist, desto langsamer bewegen sich die Moleküle durch die Kapselmembran. Dies erklärt sehr gut, warum Wasser mit einer molaren Masse von 18 g/mol nur eine Permeabilität von 0.23 $\mu\text{m/s}$ aufweist. Durch das hohe Vermögen Wasserstoffbrückenbindungen zu erzeugen ($\delta H=42.3 \text{ MPa}^{0.5}$) ist ein Wassermolekül mit vielen weiteren Wassermolekülen verbunden, sodass die Permeabilität geringer als erwartet ausfällt. Unpolare Moleküle wie 1,4-Dioxan oder Acetonitril besitzen viel geringere δH -Werte und können sich somit trotz größerem Moleküldurchmesser und höherer Molmasse schneller durch die Kapselwände bewegen. Die Permeation der Moleküle durch die Kapselmembran ist nochmals in Abbildung 111 veranschaulicht. Es ist zu erkennen, dass die drei fiktiven Moleküle A, B und C zusammen mit ihrer Solvathülle unterschiedlich große hydrodynamische Durchmesser aufweisen, sodass ein Durchwandern der Poren unterschiedlich schnell erfolgt. Molekül A besitzt dabei im Vergleich zum Moleküldurchmesser selbst eine mittelgroße Solvathülle. Dagegen weist die Sonde B eine sehr geringe und Sonde C eine besonders ausgeprägte Solvathülle auf. Im dargestellten Beispiel sollte somit Sonde C am schnellsten, gefolgt von Sonde B und zuletzt Sonde A durch die Kapselwand permeieren.

Weiterhin ist es denkbar, dass diese unpolaren Moleküle zu einem Quellen der Polymermembranen führen könnten, was die Porengrößen der Polymernetzwerke

5. Diskussion

vergrößern könnte und somit auch die Möglichkeit zum schnelleren Permeieren der Moleküle durch die Kapselwände erhöhen würde.

In Anbetracht der Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von δH wurden auch die Selektivitäten bezüglich des HSP für die verschiedenen Molmassenbereiche berechnet. Die Selektivitäten liegen zwischen 2.85 und 4.55, wobei die Selektivität dabei für die Molmassenbereiche mit größeren Molmassenbereichen zunimmt. Dies bedeutet, dass die Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von δH für die Moleküle höherer Molmassen deutlich ausgeprägter ist.

Neben der effektiven Permeabilität wurden auch die erhaltenen freien Diffusionskoeffizienten der untersuchten Sonden ausgewertet. Dabei wurde in Abhängigkeit der molaren Masse eine exponentielle Abnahme der Diffusionskoeffizienten mit Zunahme der Molmasse festgestellt. Wasser als leichtestes Molekül erreicht den größten Wert bis hin zu PEG 200 welches als schwerstes Molekül den kleinsten Diffusionskoeffizienten aufweist. Es existiert ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen dem freien Diffusionskoeffizienten und δH . Die Abnahme besteht dabei im Unterschied zur Korrelation nicht über alle betrachteten Molmassen, sondern wie bei der Permeabilität erneut in den drei vorgeschlagenen Molmassenbereichen. Interessant ist, dass die Diffusionskoeffizienten im Bereich geringerer und mittlerer Molmassen mit steigendem Wert für δH abnehmen und für den Bereich 140-180 g/mol steigen. Für die Moleküle mit einer Molmasse < 90 g/mol lässt sich also die These unterstützen, dass die Solvathülle einen Einfluss auf die Permeabilität ausübt, denn auch die Diffusionskoeffizienten unterscheiden sich durch eine verschiedengroße Solvathülle. Mit größeren Werten für δH ist anzunehmen, dass die Solvathülle der Moleküle vergrößert wird und in Konsequenz verlangsamt sich die Diffusion der freien Moleküle. Wie Abbildung 112 allerdings zeigt, lässt sich generell keine saubere Korrelation zwischen der effektiven Permeabilität und dem freien Diffusionskoeffizienten der Sonden herstellen. Tendenziell ist jedoch eine Zunahme der Permeabilität mit wachsendem Diffusionskoeffizienten erkennbar.

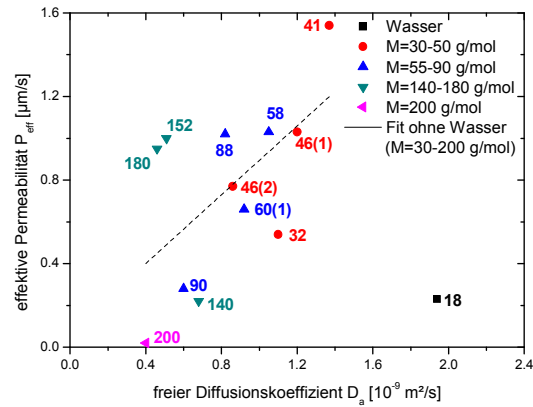


Abbildung 112: Auftragung der effektiven Permeabilität gegen den freien Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle. Die gestrichelte schwarze Fitkurve berücksichtigt alle Sondenmoleküle bis auf Wasser.

Die eingekapselten Anteile der Sondenmoleküle variieren auch stark. In Abhängigkeit der molaren Masse ist kein Trend bezüglich der Verkapselungseffizienz ersichtlich. Wird die Verkapselungseffizienz jedoch gegen δH aufgetragen so zeigen sich für die Molmassenbereiche von 30-50 g/mol und 55-90 g/mol exponentielle Zunahmen des Anteils der in den Kapseln befindlichen Sondenmoleküle. Für den Bereich 140-180 g/mol ist dagegen ein linearer Zusammenhang zu erkennen. Hofmeister et al. konnten in ihrer Arbeit ebenfalls Zusammenhänge zwischen δH und der Verkapselungseffizienz herstellen.¹⁸⁸ Sie wiesen dabei eine lineare Abnahme der Verkapselungseffizienz mit steigendem δH für verschiedene Moleküle in ölfüllten Nanokapseln mit einer Acrylat-Polymermembran nach. Dabei wurde postuliert, dass für eine hohe Differenz von δH für das eingekapselte Molekül und der Polymermembran geringen Wechselwirkungen zwischen den beiden Komponenten auftreten. Daraus folgt eine geringe Permeabilität des Moleküls durch die Polymermembran in die kontinuierliche Phase.¹⁸⁸

Neben δH scheint auch die effektive Permeabilität einen Einfluss auf die Verkapselungseffizienz zu besitzen. Der Einfluss der Permeabilität ist in Abbildung 113 aufgeführt. Mit Zunahme der effektiven Permeabilität nimmt die Verkapselungseffizienz deutlich ab. Sonden wie Wasser oder PEG 200 erreichen gleichzeitig die höchsten Verkapselungseffizienzen und die geringsten Permeabilitäten. Dagegen besitzen Acetonitril und Ameisensäure die niedrigsten Verkapselungseffizienzen und gleichzeitig die höchsten effektiven Permeabilitäten. Ein

5. Diskussion

Möglicher Grund hierfür wäre, dass im Zeitraum der Diffusionszeit schneller diffundierende Sonden eher das Kapselinnere verlassen können und somit nur noch ein geringerer Teil dieser Sonden am Ende der Diffusionszeit in den Nanokapseln verbleibt.

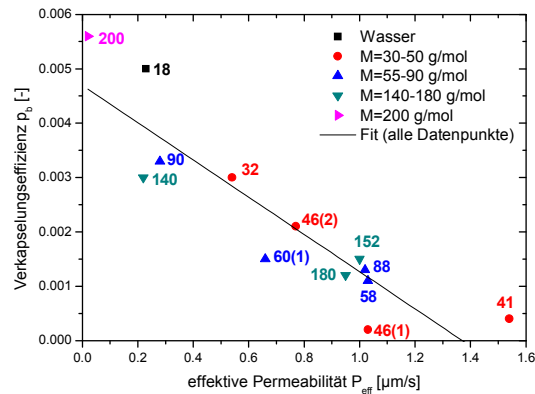


Abbildung 113: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von der effektiven Permeabilität für die untersuchten Sondenmoleküle.

Während der verschiedenen Studien zur Permeabilität der Sondenmoleküle konnte außerdem ein großer Einfluss der Sonde – in diesem Fall als Additiv – auf die Permeabilität von Wasser beobachtet werden. Nahezu jedes Additiv führt zu einer unterschiedlichen Permeabilität für das Wassermolekül. Dabei kann sowohl eine Vergrößerung als auch eine Verringerung in der effektiven Permeabilität erfolgen. In Abhängigkeit der molaren Masse der Additive ergibt sich zunächst ein willkürliches Muster über alle betrachteten Additive. Für einzelne Molekülgruppen lassen sich jedoch Korrelationen herausarbeiten. Alkohole und Diöle erzeugen mit Zunahme ihrer molaren Masse einen Anstieg in der effektiven Permeabilität von Wasser. Für die Phosphorverbindungen scheint eine lineare Zunahme zu erfolgen. In den einzelnen Stoffgruppen nimmt mit Zunahme der Molmasse auch der unpolare Charakter der Moleküle zu. Es wäre somit denkbar, dass dann durch die Additive ein verstärktes Anschwellen der Polymermembran erfolgt, was zu schnelleren Permeationsprozessen von Wasser führen könnte. Durch das Anschwellen wäre eine Zunahme in den Porengrößen der Membran zu erwarten. Unterstützt wird diese Vermutung durch Abbildung 73 (Kapitel 4.2.4). Hier wurde die effektive Permeabilität gegen δH aufgetragen. Dabei ist eindeutig zu erkennen, dass der HSP einen deutlichen Einfluss auf die effektive Permeabilität ausübt. Es ist eine exponentielle Abnahme in der Permeabilität mit Zunahme von δH bei den

5. Diskussion

Alkoholen und Diolen zu beobachten. Für die Phosphorverbindungen ist stattdessen erneut ein linearer Zusammenhang zu erkennen.

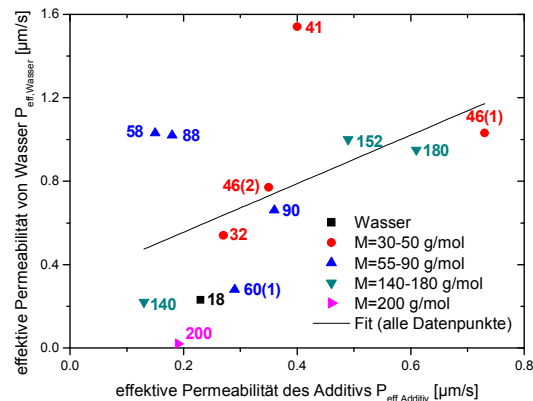


Abbildung 114: Zusammenhang zwischen der effektiven Permeabilität von Wasser und der Permeabilität des zugefügten Additivs.

Abbildung 114 stellt die effektive Permeabilität von Wasser zudem der Permeabilität des Additivs gegenüber. Bis auf die Ausnahmen Acetonitril (41 g/mol), Aceton (58 g/mol) und 1,4-Dioxan (88 g/mol) zeigt sich eine gute Korrelation zwischen den Permeabilitäten der Moleküle: Die effektive Permeabilität von Wasser nimmt mit Zunahme der Permeabilitäten der Additive zu. Eine Begründung liefert zum einen das bereits oben angeführte Argument, dass sich mit einigen Additiven durch Anschwellen der Polymermembranen größere Permeabilitäten erzielen lassen. Dies sollte für Wasser und für das Additiv dann gleichermaßen der Fall sein. Aus einer vorausgegangen Arbeit von Groß-Heitfeld ist bekannt, dass ein Molekül wie Aceton die PACA-Nanokapseln verstärkt zerstören kann.⁴³ Möglicherweise sind die drei abweichend reagierenden Moleküle alle in höherem Maße in der Lage, die Polymermembranen anschwellen zu lassen oder teilweise zu zerstören, sodass hier der positive Effekt auf die Permeabilität von Wasser besonders verstärkt wird.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Wassermoleküle durch die Wechselwirkung mit den Additiven schneller durch die Kapselwände transportiert werden. In diesem Fall müsste auch der freie Diffusionskoeffizient von Wasser mit dem freien Diffusionskoeffizienten der Additive korrelieren. In Abbildung 115 ist die zugehörige Korrelation wiedergegeben. Es ist zu erkennen, dass der freie Diffusionskoeffizient von Wasser genau dann die geringsten Werte aufweist, wenn auch die Additive einen geringen Diffusionskoeffizienten besitzen. Widersprüchlich

5. Diskussion

ist dann jedoch, warum der Diffusionskoeffizient von einer Dispersion ohne Additive den höchsten Wert erzielt. Aufgrund der besonderen Eigenschaften von Wasser scheint hier auch eine Ausnahme zu bestehen.

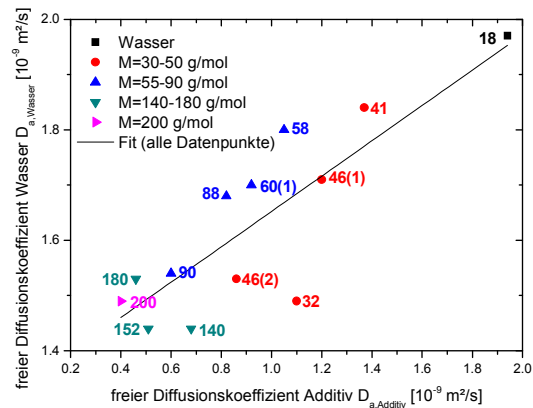


Abbildung 115: Auftragung des freien Diffusionskoeffizienten von Wasser in Abhängigkeit von dem freien Diffusionskoeffizienten des zugegebenen Additivs.

Der freie Diffusionskoeffizient von Wasser wird in speziellen Fällen auch durch die Molmasse und den δH -Wert der Additive verändert. Eine generelle Abhängigkeit besteht nicht. Jedoch zeigen die Stoffgruppen der Alkohole, Diöle und Phosphorverbindungen stets lineare Zunahmen im Diffusionskoeffizienten, wenn die molare Masse der Additive steigt. Für Moleküle mit einem höheren Wert für δH innerhalb dieser Gruppen ist eine lineare Abnahme des Diffusionskoeffizienten von Wasser zu beobachten. Die drei Parameter Permeabilität, molare Masse und δH sind in diesem Fall eng miteinander verknüpft und so wird exemplarisch für die Gruppe der Alkohole mit steigender Permeabilität eine höhere Molmasse als auch ein geringerer δH -Wert beobachtet. Weil die Permeabilität mit diesen beiden Werten korreliert, zeigt sich folglich auch ein Zusammenhang mit dem Diffusionskoeffizienten.

Auch die Verkapselungseffizienz von Wasser steht in einer Korrelation mit der effektiven Permeabilität von Wasser. Abbildung 116 zeigt klare lineare Zusammenhänge, die innerhalb der einzelnen Stoffgruppen zwischen den beiden dargestellten Parametern bestehen. Auch im Mittel über alle Datenpunkte und somit beim Einsatz diverser Additive ist eine lineare Abnahme der Verkapselungseffizienz mit Zunahme der effektiven Permeabilität zu erkennen. Es zeigt sich also das gleiche Bild für Wasser durch die Additivzugabe wie zuvor bei

5. Diskussion

den Sondenmolekülen beschrieben. Dementsprechend lassen sich hier auch die gleichen Argumente für eine Abnahme der Verkapselungseffizienz anführen. Durch die Korrelation der Permeabilität von Wasser mit der molaren Masse und δH wird auch für die Verkapselungseffizienz eine Korrelation mit diesen beiden Parametern identifiziert. Auch hier wird jedoch nur ein Zusammenhang innerhalb der drei vorgestellten Stoffgruppen und nicht über alle Datenpunkte beobachtet. Die Alkohole und Diole zeigen einen Anstieg der Verkapselungseffizienz mit steigendem δH . Mit Erhöhung von δH scheint ab einem gewissen Punkt eine Sättigung einzutreten. Für die Phosphorkomponenten ist dieser Zuwachs linear. Gegenteilig ist eine lineare Abnahme in der Verkapselungseffizienz zu beobachten, wenn die molare Masse in den drei Gruppen erhöht wird.

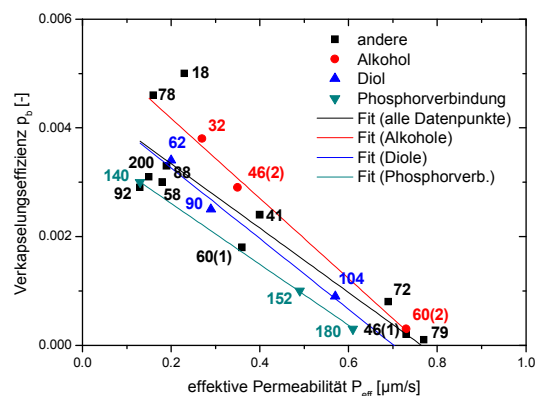


Abbildung 116: Darstellung der Verkapselungseffizienz von Wasser in Abhängigkeit von der Permeabilität von Wasser je nach zugefügtem Additiv.

5.3 Permeabilität der modifizierten Standard-Membran

Nachdem die Standard-PACA-Nanokapselmembran ausführlich untersucht wurde, ist es weiterführend von großem Interesse die Auswirkung auf die Permeabilität verschiedener Moleküle zu studieren, nachdem die Kapselmembran modifiziert wurde.

Eine wichtige Modifizierung kann eine zusätzliche Vernetzung innerhalb der Kapselwand darstellen. Es ist davon auszugehen, dass sich hierdurch die Permeabilitäten verringern. Dies könnte wünschenswert sein, wenn Moleküle erst zu einem späteren Zeitpunkt aus den Kapseln austreten sollen. Insgesamt wurden dazu Nanokapseln mit Vernetzungsgraden von 0.75 mol%, 1.50 mol% und 3.00 mol% hergestellt.

5. Diskussion

In Bezug auf die Größenverteilungen ist kein nennenswerter Unterschied zu erkennen. Die Radien der Kapseln schwanken zwischen 145 nm und 170 nm und liegen damit in der typischen Dimension der PACA-Nanokapseln, die in dieser Arbeit hergestellt wurden. Auch die Verteilungsbreiten befinden sich in einer vergleichbaren Größenordnung. Die Ergebnisse der Permeabilitätsstudien an diesen Kapseln sind in Kapitel 4.3.2 aufgeführt. Es wurden Permeabilitätsprofile für die mit 0.75 mol% und 1.50 mol% Vernetzer aufgebauten Nanokapseln gemessen. Dazu wurden die bei der Standardmembran erfolgreich messbaren Sondenmoleküle untersucht. Lediglich auf die Messreihe mit den PEG Molekülen höherer Molmassen wurde verzichtet. Mit PEG 200 konnten keine Austauschzeiten bestimmt werden. Dagegen konnte für die mit 1.50 mol% vernetzte Membran auch mit 1-Propanol erfolgreich als Sonde gearbeitet werden. Wird ein schwächerer oder gar kein Vernetzeranteil gewählt, dann ist der Permeationsprozess von 1-Propanol durch die Kapselmembran möglicherweise zu schnell, sodass kein gehindert diffundierendes Molekül detektiert werden kann. Weiterhin war eine Bestimmung der mittleren Austauschzeit von 1,2-Butandiol mit den stärker vernetzten Nanokapseln nicht möglich.

Für die mit 3.00 mol% Vernetzeranteil hergestellte Membran wurde lediglich Wasser als Sonde betrachtet, da hier die mittleren Austauschzeiten bereits zu hohe Werte annehmen und deswegen die einzelnen Zerfallskurven in der Stejskal-Tanner Auftragung sehr dicht aufeinander liegen, was eine Auswertung der Kurven unmöglich gestaltet.

Bereits für die Messungen an der mit 1.50 mol% vernetzten Membran mussten die Zerfallskurven entlang der x-Achse abgeschnitten werden, damit eine Auswertung möglich war. Im Bereich höherer x-Werte lagen die Kurven insgesamt zu dicht nebeneinander.

Den erhaltenen Resultaten ist zu entnehmen, dass zunächst ähnliche Korrelationen bestehen wie bei der Standardmembran. So zeigen sich ebenfalls keine Abhängigkeiten der effektiven Permeabilitäten von der molaren Masse der Sondenmoleküle. Dagegen ist auch hier eine deutliche Abhängigkeit der effektiven Permeabilität von δH zu beobachten. Mit Zunahme von δH nimmt die Permeabilität der Sondenmoleküle durch die vernetzten Nanokapseln linear ab. Dass die Permeabilität einem ähnlichen Schema folgt ist nicht ungewöhnlich. Die chemischen Eigenschaften der vernetzten Membranen sollten weitestgehend

5. Diskussion

denen der Standard-Membran entsprechen, da ein ähnliches Material zur Herstellung der Nanokapseln verwendet wurde. Die Zunahme des Vernetzungsgrads hat allerdings zur Folge, dass sich die Permeabilitäten der verschiedenen Sondenmoleküle deutlich reduzieren. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erwartungen, da ein höherer Vernetzungsgrad deutlich dichtere Kapselwände mit kleineren Poren zur Folge haben sollte. Für das Wassermolekül wurde dies bereits an anderer Stelle für ähnliche Nanokapselsysteme gezeigt.¹⁶² Die Abnahme der Porengrößen durch die Vernetzung ist nochmals in Abbildung 117 skizziert. Es ist zu erkennen, dass die Porengröße mit Zunahme des Vernetzungsgrads sinkt. Dies führt zu einer deutlichen Verringerung der effektiven Permeabilitäten der betrachteten Sondenmoleküle.

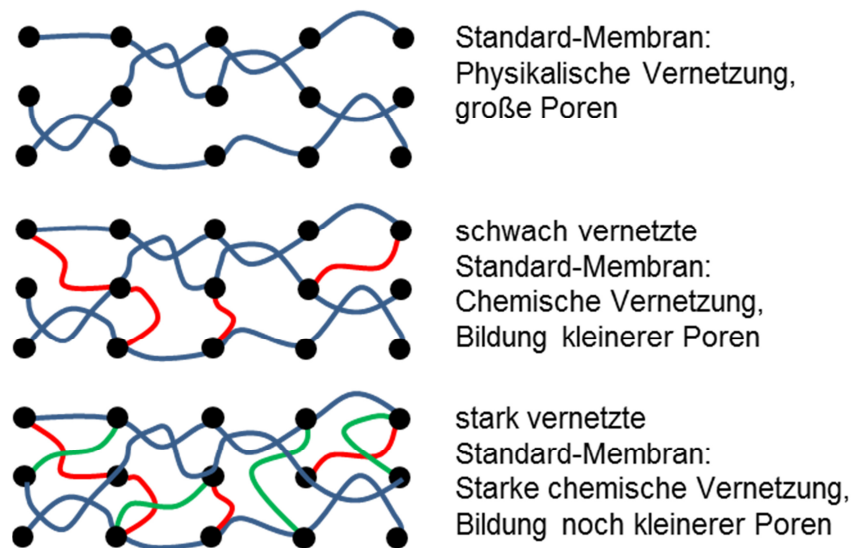


Abbildung 117: Die Auswirkung des Vernetzungsgrads auf die Porengröße der Kapselmembranen: Dargestellt sind Ausschnitte des Polymernetzwerks der Standard-Membran (blau) als auch der zusätzlich vernetzten (rot, grün) Standard-Membranen.

Im Mittel nimmt für die schwach vernetzten Kapseln die effektive Permeabilität um $0.48 \mu\text{m/s}$ ab. Der Quotient der Permeabilitäten der vernetzten und unernetzten Membran beträgt dann im Durchschnitt 38 %. Es ist also bereits mit einem geringen Vernetzeranteil eine deutliche Reduzierung der Permeabilität erfolgreich realisierbar. Für die stärker vernetzten Kapseln ist eine Abnahme von durchschnittlich $0.49 \mu\text{m/s}$ zu verzeichnen. Gemittelt beträgt der Quotient aus den Permeabilitäten dann 42 %. Der Permeationsprozess durch die stärker vernetzten Kapseln weist also im Mittel einen höheren Wert im Vergleich zum schwächer vernetzten Pendant auf. Diese Aussage wird allerdings dadurch verfälscht, dass im Bereich der höher vernetzten Kapseln mit abgeschnittenen Auftragungen

5. Diskussion

gearbeitet wurde. Außerdem kann beispielsweise für das Wassermolekül keine Permeabilität berechnet werden, da die stark zusammenfallenden Zerfallskurven nicht ausgewertet werden können. Hier wäre also auch eine deutliche Abnahme der Permeabilität zu vermuten. Bei Auswertung der vollständigen Kurven werden geringere Permeabilitäten erhalten. Dies wurde anhand der Kurven festgestellt, die auch bei 16 Datenpunkten noch einen relativ sauberen Verlauf zeigen. Es ist an dieser Stelle zu erkennen, dass sich die Austauschzeiten bei größeren Werten höher voneinander unterscheiden. Die Austauschzeiten fallen generell höher aus, wenn mit allen 16 Datenpunkten anstelle von den ersten zehn Datenpunkten gearbeitet wird. Das Verhalten zwischen den verschiedenen ermittelten Austauschzeiten ist linear (Abbildung 118). Insgesamt fallen die Werte für die effektive Permeabilität zu hoch aus, sodass für die stärker vernetzten Kapseln eine weitere Verringerung zu erwarten ist. Die mittleren Austauschzeiten liegen für diese Dispersion in einem kritischen Messbereich. Mit den durchgeführten Gleichgewichtsmessungen ist es maximal möglich, mittlere Austauschzeiten im unteren einstelligen Sekundenbereich zu studieren. Eine zeitaufgelöste Studie erlaubt allerdings erst die Beobachtung von Vorgängen ab der Minutenskala. Wird eine Anpassung der Permeabilitäten für die stark vernetzten Nanokapseln durchgeführt, indem die Austauschzeiten zur Berechnung der Permeabilitäten durch die Ausgleichsgerade aus Abbildung 118 neu berechnet werden, so wird ein neuer Quotient von 37 % erhalten. Dieser Wert ist kleiner als der, der für die schwach vernetzte Membran erhalten wird.

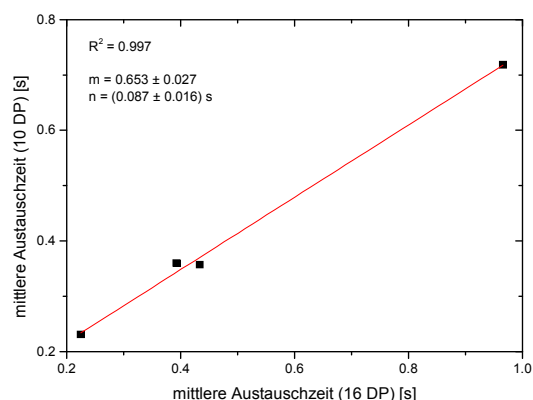


Abbildung 118: Korrelation zwischen Austauschzeiten nach Auswertung über zehn bzw. 16 Datenpunkte (DP).

5. Diskussion

Für die schwach vernetzten Nanokapseln folgt die Permeabilität wie zu erwarten einer Abhängigkeit von δH . Die Permeabilität nimmt dabei genauso mit steigendem δH innerhalb der verschiedenen Molmassenklassen ab. Im Gegensatz zu den Standardmembranen weist diese vernetzte Membran allerdings ein leicht verändertes Verhalten in den Kurvenverläufen auf. Die Kurven im Bereich 30-50 g/mol und 55-90 g/mol verlaufen nicht mehr parallel zueinander sondern schneiden sich. Es könnte die Vermutung angestellt werden, dass durch die Vernetzung generell die Porengröße abgenommen hat und somit auch kleinere Moleküle verstärkt in ihrer Permeation durch die Membran gehindert werden. Somit verhalten sich die Moleküle in einem Molmassenbereich von 30–90 g/mol ähnlich. Die Steigung der Kurve für den Molmassenbereich 140–180 g/mol weist nun auch einen vergleichbareren Wert mit den anderen beiden Kurvenverläufen auf.

Wird der Ausreißer 1-Propanol als Messpunkt für die stärker vernetzten Kapseln vernachlässigt, so ist zu erkennen, dass hier die Ausgleichsgeraden im Bereich 30-50 g/mol und 55-90 g/mol wieder parallel zueinander verlaufen. Allerdings hat sich der Abstand der Kurven im Vergleich zu denen bei der Standardmembran deutlich verkürzt. Dies könnte das oben angeführte Argument bekräftigen. Die Gerade der Moleküle im Bereich 140–180 g/mol zeigt hier auch im Vergleich zu den anderen beiden Geraden wieder eine im Betrag deutlich höhere Steigung auf. Aufgrund der schwierigen Auswertung der Stejskal-Tanner Auftragungen in diesem Bereich ist unklar, wie aussagekräftig die Messergebnisse für diese Dispersion ausfallen. Ein abweichendes Verhalten von 1-Propanol könnte aufgrund der Tatsache vorliegen, dass für diese Sonde ein besonders starkes Quellen des Polymernetzwerks auftritt. Wird 1-Butanol als Sonde eingesetzt, so wird die Kapseldispersion bereits zerstört.

5. Diskussion

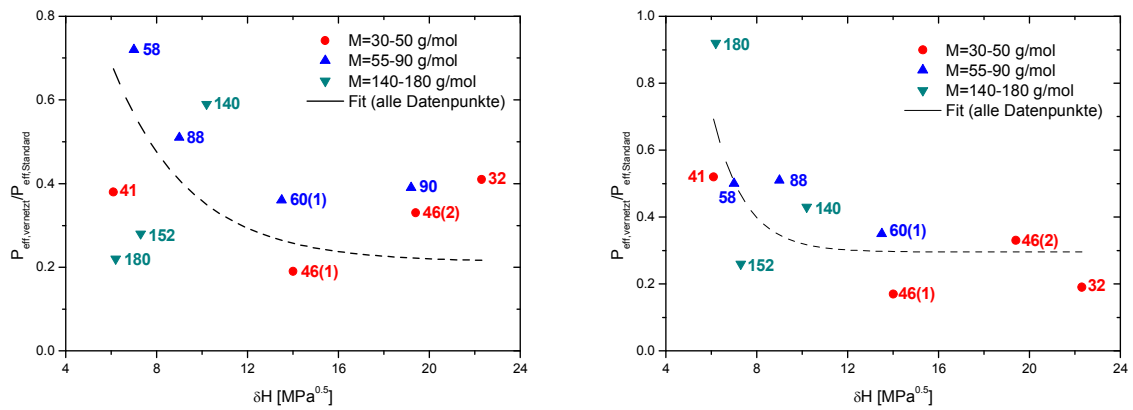


Abbildung 119: Gezeigt ist die relative effektive Permeabilität der vernetzten Membranen im Vergleich zur Standard-Membran. Das linke Diagramm zeigt den Anteil für die schwach vernetzte, das rechte Diagramm den Anteil für die stark vernetzte Membran in Abhängigkeit von δH . Es ist jeweils ein exponentieller Fit über alle vorhandenen Datenpunkte dargestellt.

Abbildung 119 zeigt die Quotienten der effektiven Permeabilitäten für die schwach vernetzte (links) und stark vernetzte (rechts) Kapseldispersion. Es ist jeweils zu erkennen, dass die Permeabilität im Bereich geringer δH -Werte einen höheren Quotienten aufweist. Mit Zunahme von δH verringert sich der Quotient. Eine klare Korrelation ist zwar nicht zu erkennen, dennoch kann aufgrund des Verlaufs spekuliert werden, dass ein exponentieller Zusammenhang besteht. Dieser ist in den beiden Diagrammen anhand einer gestrichelten schwarzen Anpassungskurve aufgeführt.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass durch die chemische Vernetzung der Nanokapselmembranen deutlich geringere effektive Permeabilitäten erzielt werden können. Die Verringerung der Permeabilitäten folgt dabei allerdings keinem bestimmten Muster. Alle Sondenmoleküle sind in einem ähnlichen Ausmaß betroffen.

Die Veränderungen in der Selektivität der Permeationsprozesse sind auch keinem Trend unterworfen. Auffällig ist, dass die Selektivitäten bei den stärker vernetzten Nanokapseln für die kleinste und größte betrachtete Molmassenklasse deutlich zu genommen haben und einen Wert von 8.10 bzw. 8.70 erreichen. Der Wert für die mittelschweren Moleküle fällt womöglich geringer aus, weil mit 1,2-Butandiol das Molekül mit dem größten Wert für δH nicht für die Berechnung der Selektivitäten herangezogen werden konnte. Folglich ist an dieser Stelle keine gute Vergleichbarkeit gegeben. Die schwach vernetzten Kapseln zeigen hier bereits

5. Diskussion

eine Selektivität von 6.73 während die Standardmembran einen Wert von 3.68 aufweist. Die Selektivitäten im Bereich 140–180 g/mol folgen keinem deutlichen Trend. Möglicherweise ist durch die geringe Anzahl von drei Datenpunkten kein repräsentatives Ergebnis erzielt worden.

Durch die schwache Vernetzung sind die niedrigsten Werte für die Quotienten bezüglich der effektiven Permeabilität je nach Molmasse in unterschiedlichen Bereichen vorzufinden. Bei den leichtesten Molekülen mit 30–50 g/mol befinden sich die geringsten Werte für die Quotienten im Bereich von $6.1\text{--}14\text{ MPa}^{0.5}$ während es im mittleren Bereich (55–90 g/mol) $9.0\text{--}13.5\text{ MPa}^{0.5}$ sind. Die größeren Moleküle (140–180 g/mol) zeigen besonders niedrige Werte für die Quotienten im Bereich $6.2\text{--}7.3\text{ MPa}^{0.5}$.

Es lässt sich festhalten, dass Moleküle mit besonders großem oder besonders geringem Wert für δH am wenigsten durch die zusätzliche Vernetzung beeinflusst werden.

Werden die Kapseln in stärkerem Maße chemisch vernetzt, dann verschieben sich die Bereiche nur geringfügig.

Der Diffusionskoeffizient korreliert weiterhin übergreifend für alle Sonden mit der molaren Masse und es ist jeweils eine exponentielle Abnahme des freien Diffusionskoeffizienten mit Zunahme der molaren Masse zu beobachten. Bei der Darstellung des Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit von δH lassen sich Unterschiede identifizieren: Für die am schwächsten vernetzte Nanokapseldispersion ergibt sich nur eine lineare Zunahme des Diffusionskoeffizienten mit δH für die Phosphorverbindungen. Die gleiche Korrelation besteht für die mit 1.50 mol% Vernetzer vernetzte Nanokapseldispersion. Außerdem lassen sich hier Abnahmen im Diffusionskoeffizienten mit δH erkennen, wenn Moleküle in einem Molmassenbereich von 30–90 g/mol analysiert werden.

Anhand von Abbildung 120 wird deutlich, dass sich die Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle je nach Vernetzungsgrad nicht deutlich voneinander unterscheiden. Einzig die drei Datenpunkte im Bereich 40 – 60 g/mol für die mit 0.75 mol% Vernetzer versehenen Dispersionen (runde rote Datenpunkte) weichen deutlich ab. Für diese Datenpunkte musste eine Diffusionsmessung mit Unterdrückung des Wassersignals durchgeführt werden. Durch die zusätzliche Wahl eines höheren Startgradienten wird ein Einfluss auf das Signal freier

5. Diskussion

Sondenmoleküle ausgeübt, sodass diese Werte einem zusätzlichen Effekt unterliegen und der korrekte Diffusionskoeffizient möglicherweise nicht wiedergegeben werden kann.

Weitere Unterschiede im freien Diffusionskoeffizienten sind vermutlich auf Viskositätsänderungen des Mediums durch einen unterschiedlich hohen Anteil an Nanokapseln zurückzuführen. Der Kapseltyp selbst sollte somit keinen Einfluss auf die Diffusion der freien Moleküle nehmen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass nur die Membran selbst verantwortlich für die Verringerung der effektiven Permeabilität ist.

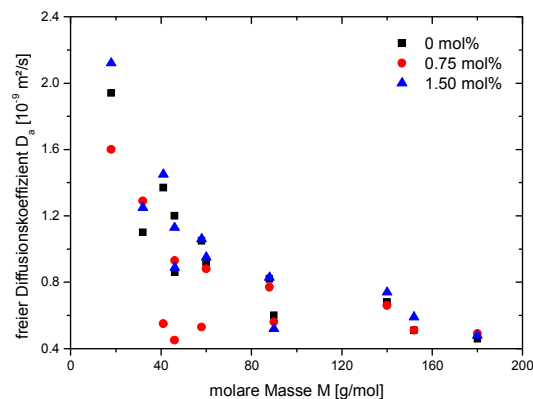


Abbildung 120: Vergleich der Diffusionskoeffizienten der Sondenmoleküle je nach Vernetzungsgrad.

Auch die Verkapselungseffizienzen wurden für die chemisch vernetzten Nanokapseldispersionen ausgewertet. Für die Phosphorverbindungen ist eine Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von der molaren Masse dieser Komponenten für die vernetzten Dispersionen zu erkennen. Die Effizienz sinkt dabei bei Zunahme der Molmasse. Wird die Verkapselungseffizienz in Zusammenhang mit δH gebracht, so ergibt sich für die mit 0.75 mol% vernetzte Membran eine exponentielle Zunahme in der Gruppe 55–90 g/mol, wenn δH wächst. Für die anderen Bereiche zeigen sich tendenziell auch Zunahmen der Verkapselungseffizienz mit steigendem Wert für δH . Bei der mit 1.50 mol% vernetzten Dispersion besteht eine lineare Zunahme im Bereich der Moleküle 140–180 g/mol, wenn δH ansteigt. Weitere eindeutige Korrelationen können nicht identifiziert werden.

Bei Vergleich der Verkapselungseffizienzen der Standardkapseln mit den schwach vernetzten Kapseln zeigen sich somit ähnliche Tendenzen. Die stärker vernetzten Kapseln zeigen für die Moleküle höherer Molmassen dieselbe Tendenz. Für die

5. Diskussion

leichten und mittleren Sondenmoleküle lässt sich kein eindeutiger Trend identifizieren.

Die effektive Permeabilität von Wasser in Abhängigkeit der Molmasse der Additive nimmt, wenn Alkohole, Diöle oder Phosphorverbindungen verwendet werden, mit steigender Molmasse linear zu (0.75 mol% Vernetzeranteil). Für die stark vernetzte Dispersion besteht dieser Zusammenhang nur für die Phosphorverbindungen.

In Abhängigkeit von δH weist die effektive Permeabilität von Wasser der schwächer vernetzten Membran ein ähnliches Bild wie bei der unvernetzten Membran auf. Die stärker vernetzte Membran zeigt lediglich den gleichen Zusammenhang für die Phosphorkomponenten. Weitere Korrelationen sind nicht herstellbar. Problematisch für diese Nanokapseldispersion ist, dass für die Alkohole und Diöle nur maximal zwei Sondenmoleküle ein auswertbares Ergebnis liefern. Deshalb können natürlich auch keine Entwicklungen vorhergesagt werden.

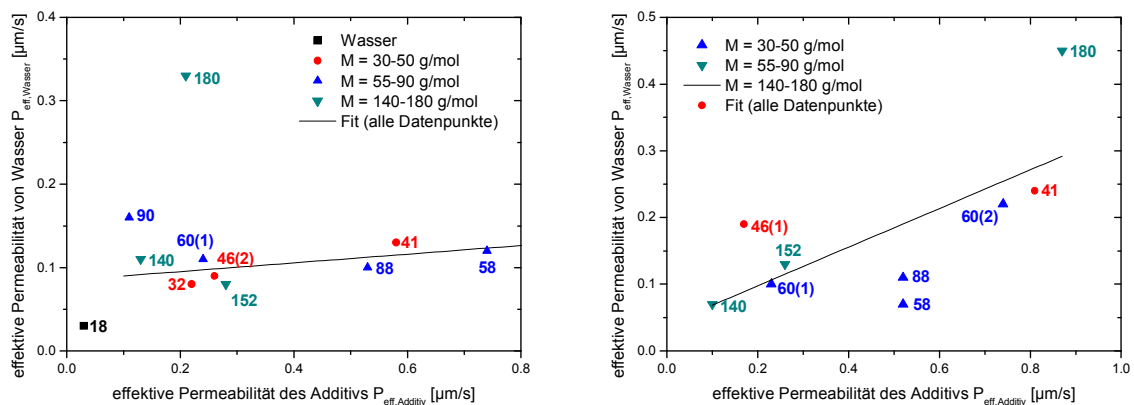


Abbildung 121: Zusammenhang zwischen der Permeabilität von Wasser mit der Permeabilität des zugesetzten Additivs. Links: 0.75 mol% Vernetzer; rechts: 1.50 mol% Vernetzer.

Bei Vergleich der Standard-Membran und der chemisch vernetzten Membranen wird jedoch deutlich, dass sich eine ähnliche Beeinflussung der effektiven Permeabilität von Wasser durch die Sondenmoleküle realisieren lässt. Die effektive Permeabilität von Wasser ist dabei im Mittel höher, wenn die effektive Permeabilität des Additivs ebenfalls einen größeren Wert annimmt. Es lässt sich eine lineare Korrelation zwischen den beiden Permeabilitäten erkennen. Für die schwach vernetzten Kapseln müssen 1,2-Butandiol und DIMP als Ausreißer

5. Diskussion

betrachtet werden. Für die stärker vernetzte Membran weicht das Verhalten von DIMP ebenfalls stark ab. Die Zusammenhänge für die chemisch vernetzten Kapseln sind in Abbildung 121 aufgeführt.

Wird die Verkapselungseffizienz von Wasser in Abhängigkeit der molaren Masse der Additive betrachtet, so zeigt sich für die schwach vernetzte Dispersion eine klare Abnahme des eingekapselten Anteils, wenn die molare Masse zunimmt. Dies ist für die Stoffgruppen der Alkohole und Phosphorverbindungen sauber zu erkennen. Für die Gruppe der Diole ist keine klare lineare Tendenz identifizierbar, da der Datenpunkt für Ethandiol etwas von den anderen beiden Datenpunkten der weiteren Diole abweicht. Dies gilt neben der Gruppe der Diole auch für die Fraktion der Alkohole, wenn die stärker vernetzte Membran verwendet wird. Für die Phosphorverbindungen ist hier der gleiche Verlauf wie für die schwächer vernetzte Membran zu erkennen.

Die Verkapselungseffizienz (Alkohole, Phosphorverbindungen) steigt jeweils innerhalb der Stoffgruppen mit Zunahme von δH an, wenn die mit 0.75 mol% Vernetzeranteil aufgebaute Membran betrachtet wird. Bei der mit 1.50 mol% vernetzten Polymermembran besteht dieser Zusammenhang lediglich für die Phosphorverbindungen.

Die hier vorliegenden Korrelationen gelten ebenso für die Standardmembran, sodass anzunehmen ist, dass die Beeinflussung der Permeabilität von Wasser durch die Permeabilität der Additive ein generell zu beobachtendes Phänomen ist. Wie in Abbildung 122 zu sehen ist, nimmt die Verkapselungseffizienz von Wasser jeweils auch dann verstärkt ab, wenn die Permeabilität von Wasser durch den Einsatz spezieller Additive erhöht wird. Dies wurde ebenfalls zuvor am Beispiel der Standardmembran gezeigt und lässt sich hier sehr gut wiedererkennen.

5. Diskussion

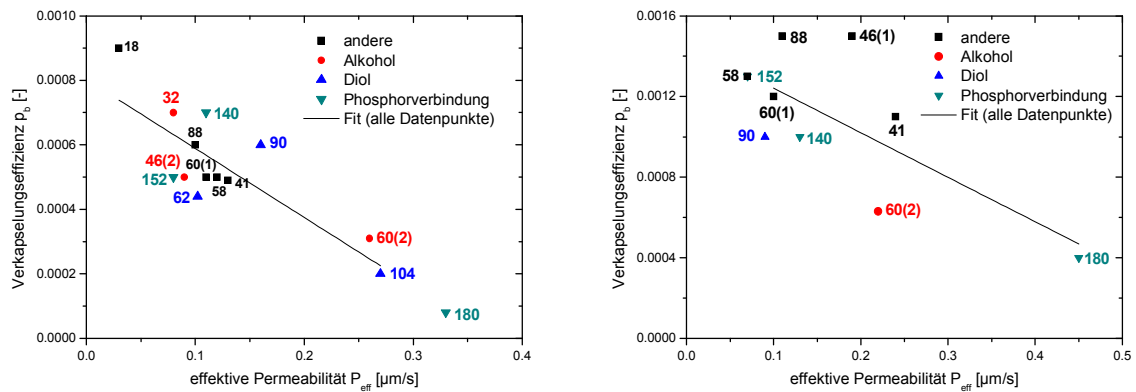


Abbildung 122: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von Wasser von der effektiven Permeabilität von Wasser. Die effektive Permeabilität von Wasser wird durch den Zusatz verschiedener Additive verändert. Links: 0.75 mol% Vernetzer; rechts: 1.50 mol% Vernetzer.

Ähnliche Verläufe werden für den freien Diffusionskoeffizienten von Wasser bei den Phosphorverbindungen und der mit 1.50 mol% Vernetzeranteil hergestellten Dispersion gefunden. Die Abnahme des Diffusionskoeffizienten existiert auch für die schwächer vernetzte Dispersion, allerdings zeigen hier anstelle der Phosphorverbindungen nur die Diole und Alkohole solche Korrelationen.

Der freie Diffusionskoeffizient (Alkohole, Diole) steigt jeweils innerhalb der Stoffgruppen mit Zunahme von δH an, wenn die mit 0.75 mol% Vernetzeranteil aufgebaute Membran betrachtet wird. Bei der mit 1.50 mol% vernetzten Polymermembran besteht dieser Zusammenhang lediglich für die Phosphorverbindungen.

Mittels Click-Chemie wurde die Oberfläche der PACA-Nanokapseln durch das Einbringen positiver Ladungen funktionalisiert. Dabei zeigte sich keine Veränderung des hydrodynamischen Radius durch die Modifizierung bezüglich der Anzahlverteilung. Hier wurde ein Radius von 145 nm erhalten. Das Volumenmittel des Radius sank allerdings von 485 nm auf 301 nm. Durch zusätzliche Aufreinigungsschritte wie Filtrationsprozesse ist es denkbar, dass an dieser Stelle größere Kapseln aus der Dispersion entfernt wurden.

Für diesen modifizierten Kapseltyp wurde zudem ein Permeabilitätsprofil gemessen. Hier zeigt die effektive Permeabilität übergreifend für alle Molekülklassen keine Korrelation mit der molaren Masse der Sondenmoleküle. Einzig für die Phosphorkomponenten ist ein linearer Anstieg in der effektiven Permeabilität zu beobachten, wenn die molare Masse dieser Verbindungen zunimmt. Wie auch

5. Diskussion

für die Standardmembran als auch die vernetzten Membranen besteht jedoch eine eindeutige Korrelation zwischen der Permeabilität und δH , wenn Moleküle ähnlicher Molmasse miteinander verglichen werden. Die Permeabilität nimmt dann innerhalb der Gruppen mit Zunahme von δH ab. Es ergeben sich verschiedene Selektivitäten im Bereich von 2.25 bis 6.90. Die Selektivität wird mit Erhöhung der Molmasse größer. Im Vergleich zur Standardmembran nimmt die effektive Permeabilität für jedes verwendete Sondenmolekül ab. Im Mittel beträgt die Abnahme der effektiven Permeabilität $0.42 \mu\text{m/s}$. Wird der Quotient aus der effektiven Permeabilität vor und nach der Modifizierung gebildet, so wird ein Wert von 46 % erhalten. Im Vergleich zur chemischen Vernetzung wird also eine höhere effektive Permeabilität erhalten. In Abhängigkeit von δH ist bei den mittels Click-Chemie modifizierten Nanokapseln allerdings kein Schema zu erkennen. Der Unterschied in den Permeabilitäten bezüglich δH wirkt beliebiger als bei den vernetzten Kapseln. Anders ist es, wenn die Veränderung der Permeabilität in Abhängigkeit des Dipol-Dipol-Parameters (δP) nach Hansen betrachtet wird. Der berechnete Quotient ist dann umso niedriger, je größer δP ist. Hierfür ist es allerdings nötig die Sonden 1,4-Dioxan und Ameisensäure als Ausreißer zu deklarieren. Es lässt sich spekulieren, dass die Abnahme exponentiell erfolgt. Der stärkere Rückgang für stärker polare Moleküle erscheint schlüssig, da durch die Click-Reaktion zusätzliche positive Oberflächenladungen an der Membran eingebracht wurden und somit die Behauptung aufgestellt werden kann, dass polare Moleküle durch stärkere attraktive Wechselwirkungen mit der polymeren Kapselmembran insgesamt langsamer durch die Membran wandern. Für unpolare Moleküle stellt diese Veränderung kein neues Hindernis dar. Der Effekt, der sich durch die zusätzlich eingebrachten positiven Ladungen in der Kapselmembran einstellt, ist in Abbildung 123 schematisch dargestellt.

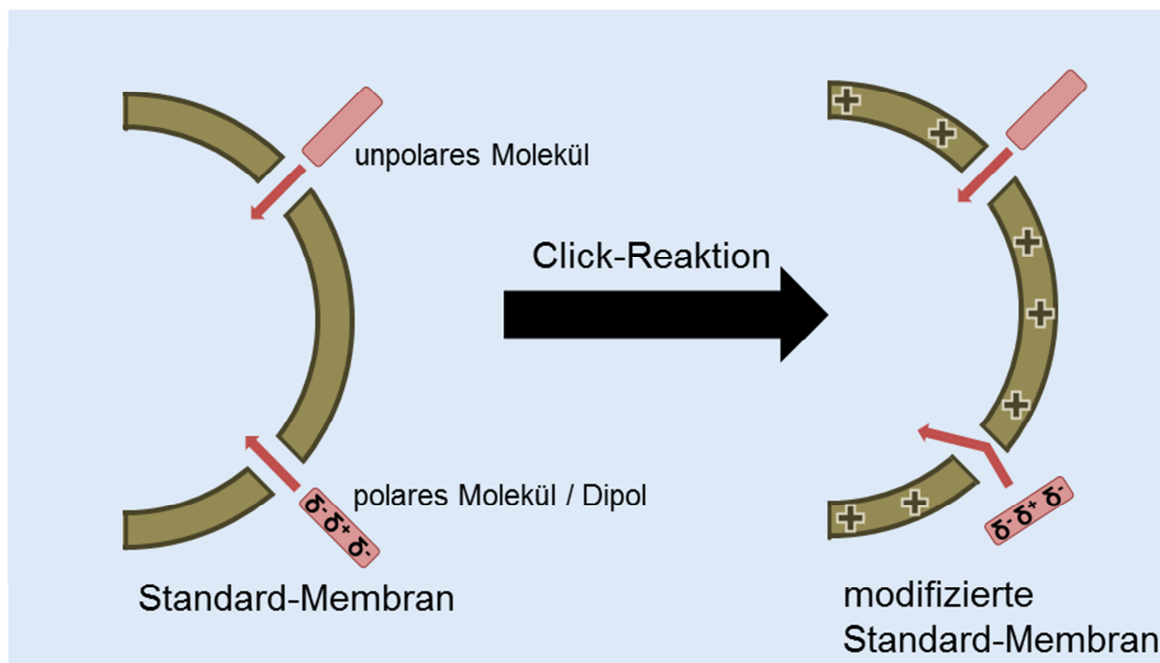


Abbildung 123: Gegenüberstellung der Standard-Membran mit einer durch Click-Chemie zusätzlich positiv geladenen Kapselmembran. Bei der Standard-Membran zeigt sich kein entscheidender Unterschied in der Permeabilität für unterschiedlich polare Moleküle. Dagegen wird bei der modifizierten Membran ein unterschiedlich schneller Permeationsprozess von polaren Molekülen bzw. Dipolen im Vergleich zu unpolaren Molekülen erzielt.

Auch in Anbetracht der Verkapselungseffizienz zeigen sich für die meisten Sondenmoleküle keine Zusammenhänge mit der molaren Masse. Erneut weisen lediglich die Phosphorverbindungen eine Korrelation auf. Hier nimmt die Verkapselungseffizienz mit Zunahme der Molmasse der Sonde ab. Bessere Korrelationen ergeben sich, wenn die Verkapselungseffizienzen in Abhängigkeit von δH betrachtet werden. Für die Phosphorverbindungen (140–180 g/mol) zeigt sich eine lineare Zunahme der Verkapselungseffizienz, wenn δH ansteigt. Für die mittelgroßen Sondenmoleküle (55–90 g/mol) verhält sich die Zunahme exponentiell. Die Alkohole zeigen keinen klaren Verlauf. Generell wird aber auch hier deutlich, dass eine höhere Verkapselungseffizienz erreicht wird, wenn δH zunimmt. Damit sind hier ähnliche Verläufe im Vergleich zur Standardmembran zu beobachten. Abbildung 124 zeigt zudem eine Auftragung der Verkapselungseffizienz in Abhängigkeit der effektiven Permeabilität. Es fällt auf, dass ähnlich der Standard-Membran eine Abnahme der Verkapselungseffizienz mit Zunahme der effektiven Permeabilität erfolgt.

5. Diskussion

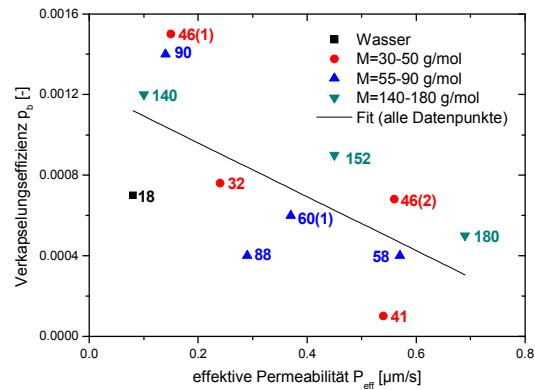


Abbildung 124: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von der effektiven Permeabilität der Sondenmoleküle. Die schwarze Ausgleichsgerade wird unter Berücksichtigung aller Datenpunkte erhalten.

Im Vergleich zur effektiven Permeabilität besteht keine konkrete Korrelation zwischen der Verkapselungseffizienz und δP . Wie in Abbildung 125 zu erkennen ist, nimmt im Mittel jedoch die Verkapselungseffizienz mit Zunahme von δP ab. Einen Ausreißer bildet an dieser Stelle 1,4-Dioxan. Hier wird trotz geringem Wert für δP eine vergleichsweise niedrige Verkapselungseffizienz erreicht.

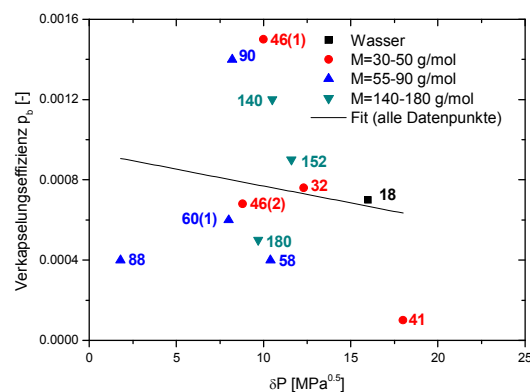


Abbildung 125: Zusammenhang zwischen der Verkapselungseffizienz und δP . Die schwarze Ausgleichsgerade wird unter Berücksichtigung aller Datenpunkte erhalten.

Der Diffusionskoeffizient zeigt ähnlich wie bei der Standardmembran auch eine exponentielle Abnahme in Abhängigkeit der molaren Masse der Sonden. In Zusammenhang mit δH ergeben sich für die leichten und mittelschweren Sonden lineare Abnahmen des Diffusionskoeffizienten, wenn δH zunimmt. Für Moleküle im Bereich 140–180 g/mol zeigt sich eine Zunahme des Diffusionskoeffizienten bei Anstieg von δH . Die Korrelation für diese Gruppe ist allerdings nicht sehr deutlich. Dieselben Zusammenhänge gelten ebenso für die Standardmembran.

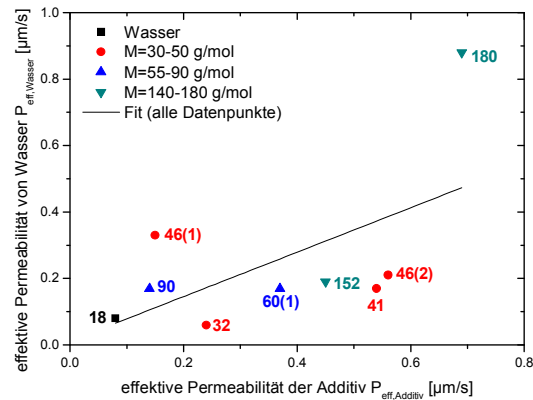


Abbildung 126: Auftragung der effektiven Permeabilität von Wasser in Abhängigkeit von der Permeabilität des hinzugefügten Additivs. Die schwarze Ausgleichsgerade wird unter Berücksichtigung aller Datenpunkte erhalten.

Wird für diese Dispersion die Permeabilität von Wasser betrachtet und wie diese durch verschiedene Additive beeinflusst werden kann, so ergeben sich hier auch durch Zusatz unterschiedlicher Moleküle deutliche Unterschiede. Dabei ist ersichtlich, dass die effektive Permeabilität von Wasser umso mehr linear ansteigt, wenn für die Additivgruppe der Alkohole die Kettenlänge erhöht wird. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen der molaren Masse der Alkohole und der effektiven Permeabilität von Wasser. Weitere Korrelationen sind nicht erkennbar. Dies liegt auch daran, dass sowohl für die Dirole als auch für die Phosphorverbindungen weniger als drei Additive zu einem messbaren Ergebnis geführt haben. Wird entsprechend die Abhängigkeit der Permeabilität von δH betrachtet, so ist erkennbar, dass die Permeabilität mit Zunahme von δH für die Gruppe der Alkohole sinkt.

In Abbildung 126 ist die effektive Permeabilität von Wasser in Abhängigkeit des zugesetzten Additivs aufgetragen. Hier besteht im Vergleich zur Standardmembran keine starke Abhängigkeit zwischen den beiden Permeabilitäten. Für die meisten Additive werden relativ ähnliche Werte für die effektive Permeabilität von Wasser erhalten. Wird DIMP als Additiv genutzt, so ist hier eine deutliche Erhöhung in der Permeabilität von Wasser zu erkennen.

Im Gegensatz zur Abnahme der Permeabilität von Wasser steigt die Verkapselungseffizienz in der Gruppe der Alkohole an, wenn die Abhängigkeit von δH betrachtet wird. Die Verkapselungseffizienz korreliert außerdem mit der molaren Masse. In diesem Fall nimmt die Effizienz ab, wenn die molare Masse zunimmt.

5. Diskussion

Ein weiterer Zusammenhang besteht auch hier zwischen der Verkapselungseffizienz und der effektiven Permeabilität. Je schneller die Wassermoleküle aufgrund der verschiedenen Additiveinflüsse permeieren können, desto geringer ist der eingekapselte Anteil an Wasser. Der Zusammenhang ist in Abbildung 127 dargestellt.

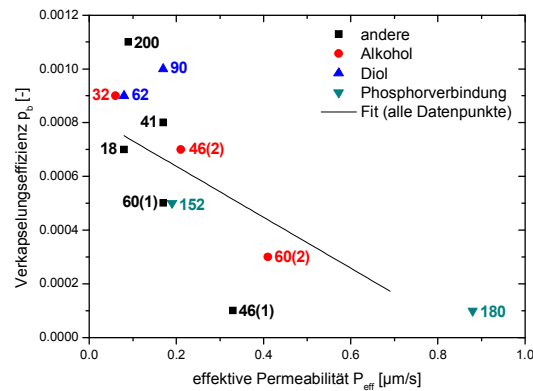


Abbildung 127: Abhängigkeit der Verkapselungseffizienz von der effektiven Permeabilität von Wasser je nach zugefügtem Additiv. Die schwarze Ausgleichsgerade wird unter Berücksichtigung aller Datenpunkte erhalten.

Eine Korrelation mit dem Diffusionskoeffizienten liegt weder in Bezug auf die molare Masse noch auf δH vor.

Neben dem Azid 3-EDAPA wurden noch zwei weitere Modifizierungen mit PEG-Azid und APS, sowie eine Blindprobe durchgeführt. Wie beim Azid 3-EDAPA konnten auch hier keine großen Unterschiede für die hydrodynamischen Radien identifiziert werden. Die Abweichungen liegen stets im Bereich der Abweichung, die auch bei der Blindprobe erhalten wird (siehe Kap. 4.4.1 Tabelle 23).

Im Vergleich zum hydrodynamischen Radius zeigen sich jedoch große Unterschiede in der effektiven Permeabilität für die modifizierte und die nicht modifizierte Dispersion. Die Unterschiede sind entsprechend in Abbildung 128 aufgeführt. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass für die durchgeführte Blindprobe nur eine unwesentliche Änderung in der effektiven Permeabilität erreicht wird. Diese verringert sich absolut um $0,02 \mu\text{m/s}$. Es verbleibt ein Anteil von 91 % der Permeabilität der nicht modifizierten Dispersion.

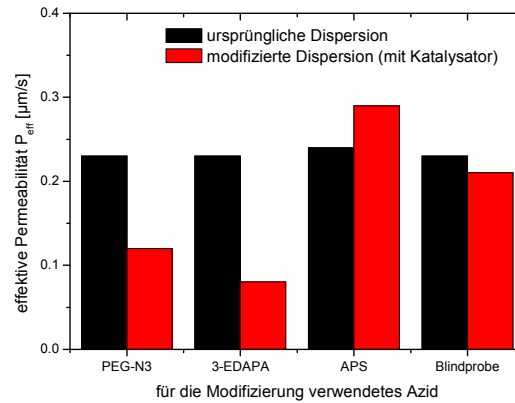


Abbildung 128: Auftragung der effektiven Permeabilität für die nicht modifizierte (schwarz) und modifizierte (rot) Kapselmembran sowohl für die drei verschiedenen verwendeten Azide als auch für die Blindprobe.

Wie bereits oben beschrieben sinkt die effektive Permeabilität bei der Modifizierung um $0.15 \mu\text{m/s}$. Dies bedeutet, dass noch 37 % des ursprünglichen Werts für die hier verwendete Urdispersion erreicht wird. Ähnliches gilt, wenn die Kapselmembran mit PEG-Azid modifiziert wird. In diesem Fall ist die Abnahme der effektiven Permeabilität geringer. Die Abnahme beträgt $0.11 \mu\text{m/s}$. Der relative verbliebene Anteil beträgt in diesem Fall noch 52 %. Die Abnahme in der effektiven Permeabilität scheint schlüssig, da durch Anbringen weiterer PEG Moleküle auf der Oberfläche eine nochmals größere Barriere für das Wassermolekül vorhanden sein sollte.

Anders verhält es sich, wenn APS zur Modifizierung verwendet wird. In diesem Fall ist ein Anstieg der effektiven Permeabilität um $0.05 \mu\text{m/s}$ zu verzeichnen. Die effektive Permeabilität von $0.29 \mu\text{m/s}$ bildet 123 % vom ursprünglichen Wert der Urdispersion. Durch diesen Modifizierungsschritt wird es dem Wassermolekül ermöglicht schneller durch die Kapselwand zu permeieren. Möglicherweise findet durch das organische Azid vor der Reaktion ein irreversibles Quellen des Polymernetzwerks statt, sodass die Poren des Netzwerks vergrößert werden.

6 Zusammenfassung

Ein bestehender Ansatz zur Synthese von wassergefüllten Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln konnte auf der Grundlage der Erkenntnisse dieser Arbeit weitgehend verbessert werden. Durch Optimierung des Verfahrens ist es nun möglich, Kapseln herzustellen, die sowohl hinsichtlich der Kapselgröße als auch bezüglich der Permeabilität sehr gute Reproduzierbarkeiten aufweisen.

Gleichzeitig wurden die Einflüsse verschiedener Tenside sowie der Monomerzusammensetzung der Kapselmembranen auf die Größe der Kapseln und die Permeabilität der Membran verstanden. Somit ist es möglich, die Kapseln für verschiedene Anwendungsgebiete in ihren Eigenschaften anzupassen. Die Monomerzusammensetzung erlaubt es weiterhin, die Kapselmembranen mit verschiedenen organischen Aziden zu modifizieren. Ermöglicht wird dies durch die in der Kapselmembran vorhandenen Alkinfunktionen, welche mit den Aziden in einer Click-Reaktion zu einem Triazol umgesetzt werden können.

In einem weiteren Schritt wurde eine wichtige Charakterisierung der Permeabilitätseigenschaften der Nanokapselmembranen durchgeführt. Eine als Standardmembran festgelegte Membran mit einer Zusammensetzung von 50 % *n*-Butylcyanoacrylat und 50 % Propargyl-2-cyanoacrylat wurde dabei mit verschiedenen Sondenmolekülen versetzt. Hierbei wurde zunächst das Verhalten von Polyethylenglykolen mit Molmassen zwischen 600 g/mol und 15000 g/mol in zeitaufgelösten PFG-NMR-Experimenten beobachtet. Dabei konnte festgestellt werden, dass die effektive Permeabilität der PEG mit steigender Molmasse signifikant abnimmt.

In weiteren PFG-NMR-Experimenten, die im Gleichgewicht durchgeführt wurden, konnten verschiedene organische Moleküle in einem Molmassenbereich von 32 g/mol bis 200 g/mol hinsichtlich ihrer Permeabilität analysiert werden. Es stellte sich heraus, dass ähnlich große Sondenmoleküle deutlich voneinander unterschiedliche effektive Permeabilitäten besitzen. Die effektive Permeabilität ist dabei sehr stark von dem nach Charles Hansen festgelegten Wasserstoffbrückenbindungsparameter abhängig. Je größer dieser Parameter ist, desto geringer ist die effektive Permeabilität der Sonden. Durch das höhere Vermögen der Sondenmoleküle Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen, wird ein im Vergleich größerer hydrodynamischer Radius bedingt. Dieser stellt ein größeres Hindernis

6. Zusammenfassung

für die Bewegung der Moleküle durch die Membran dar. Eine Korrelation zwischen der molaren Masse und der effektiven Permeabilität ist dagegen nicht zu erkennen.

Durch Zugabe verschiedener Additive zur Dispersion konnte demonstriert werden, dass sich das Austauschverhalten von Wasser durch die Kapselmembranen kontrollieren lässt. Dabei ist es möglich die Permeabilität von Wasser zu erhöhen oder auch zu verringern. Ferner lässt sich stoffgruppenspezifisch die Permeabilitätsänderung für Wasser voraussagen. Die Permeabilitätsänderung kann für einzelne Molekülklassen durch Wahl von Molekülen mit einem festgelegten Wasserstoffbrückenbindungsloslichkeitsparameter nach Hansen beeinflusst werden. Je geringer dieser Parameter ausfällt, desto stärker wächst die Permeabilität von Wasser für die Gruppe der Alkohole, Diole und Phosphorverbindungen an.

Durch Zugabe von 1-Propanol zu einer Dispersion, die bereits das Sondenmolekül PEG 200 enthielt, konnte dieser Effekt für die effektive Permeabilität von PEG 200 bestätigt werden. Hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg in der effektiven Permeabilität von PEG 200 nach der Alkoholzugabe.

Nach der Charakterisierung der Standard-Membran konnte demonstriert werden, dass durch chemische Modifizierung der Kapselmembranen ein erheblicher Einfluss auf die Permeabilität der Membranen genommen werden kann. Dabei eröffnen sich zwei Möglichkeiten der Modifizierung. Zum einen konnte die Membran beim Herstellungsprozess der Nanokapseln durch Zugabe eines Vernetzermoleküls chemisch vernetzt werden. Die zweite Variante stellt eine nachträgliche Modifizierung der Nanokapseln durch Click-Chemie dar.

Mittels chemischer Vernetzung konnte eine klare Verringerung der effektiven Permeabilität für diverse Sondenmoleküle gegenüber der Standard-Dispersion erzielt werden. Durch die zusätzliche chemische Vernetzung wird bewirkt, dass die durchschnittliche Porengröße der Kapselmembranen verringert wird. Als Folge sinkt die Permeabilität für die verschiedenen Sondenmoleküle. Bei der Abnahme der Permeabilität ist zu erkennen, dass vor allem im Bereich großer Werte für δH höhere Abnahmen in der effektiven Permeabilität zu verzeichnen sind. Die Moleküle folgen weiterhin den bei der Standardmembran entdeckten Phänomenen. Ebenfalls liegt hier weiterhin die Beeinflussung der Permeabilität von Wasser durch die zugesetzten Additive vor.

6. Zusammenfassung

Dies gilt genauso, wenn die mittels eines kationisch vorliegenden organischen Azids modifizierten Nanokapseln untersucht werden. Des Weiteren sinkt auch hier die Permeabilität für alle betrachteten Sondenmoleküle durch die Modifizierung. Hervorzuheben ist hier jedoch die Tatsache, dass die Abnahme der effektiven Permeabilität mit dem Dipol-Dipol-Hansen-Parameter zusammenzuhängen scheint. Die Permeabilitätsabnahme ist für diesen Fall besonders hoch, wenn der Parameter einen geringeren Wert aufweist. Als Folge lässt sich die Theorie aufstellen, dass es durch die zusätzlich eingebrachten positiven Ladungen auf der Kapseloberfläche verstärkt zu Abstoßungseffekten mit besonders polaren Molekülen kommt, sodass diese Moleküle zusätzlich in ihrer Permeabilität gehindert werden.

In weiteren Click-Reaktionen wurde die Kapselmembran mit einem Polyethylenglykol, das eine Azidgruppe besitzt, funktionalisiert. Hier konnte am Beispiel des Sondenmoleküls Wasser gezeigt werden, dass auch hier eine Abnahme der effektiven Permeabilität von Wasser zu erkennen ist. Dies kann durch die zusätzlichen Polymerketten auf der Kapseloberfläche begründet werden, die ein weiteres Hindernis für die Sondenmoleküle darstellen können.

Einzig durch Anbindung von Azidopropansäure an die Nanokapseln war es möglich die effektive Permeabilität von Wasser zu senken.

Zusammenfassend konnte die Klasse der Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln erfolgreich hinsichtlich der wohl wichtigsten Eigenschaft eines potentiellen Wirkstoffträgers – der Permeabilität – für eine Vielzahl von Molekülen charakterisiert und optimiert werden. Die verwendete Methode der PFG-NMR stellt dabei im Gegensatz zu anderen Verfahren wie der konfokalen Laser-mikroskopie^{24,25,26}, der Photometrie²³ oder dem NMR Imaging²⁷ ein sehr wertvolles und einzigartiges Werkzeug dar. Dabei sollte sich die verwendete Methode zur Charakterisierung der Permeabilität auch auf eine Vielzahl weiterer nanoskaliger Kapselsysteme übertragen lassen.

7 Literatur

- [1] P. Ehrlich; W. Greiling. *Im Banne der Medizin*; Econ Verlag: Düsseldorf, **1954**.
- [2] K. Strebhardt; A. Ullrich, *Nature reviews. Cancer*, **2008** 8 (6), 473–480.
- [3] CAS Solutions Scifinder. Anzahl Suchtreffer für die Suchanfragen "controlled release", "drug delivery", "drug targeting", und "nanocapsule". <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (abgerufen am 9. Dezember 2016).
- [4] G. Tiwari; R. Tiwari; B. Sriwastawa; L. Bhati; S. Pandey; P. Pandey; S. K. Bannerjee, *International journal of pharmaceutical investigation*, **2012** 2 (1), 2–11.
- [5] T. Sun; Y. S. Zhang; B. Pang; D. C. Hyun; M. Yang; Y. Xia, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2014** 53 (46), 12320–12364.
- [6] K. E. Uhrich; S. M. Cannizzaro; R. S. Langer; K. M. Shakesheff, *Chem. Rev.*, **1999** 99 (11), 3181–3198.
- [7] I. I. Slowing; J. L. Vivero-Escoto; C.-W. Wu; V. S.-Y. Lin, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2008** 60 (11), 1278–1288.
- [8] Y. Wang; M. S. Shim; N. S. Levinson; H.-W. Sung; Y. Xia, *Advanced functional materials*, **2014** 24 (27), 4206–4220.
- [9] A. S. Lübbe; C. Alexiou; C. Bergemann, *The Journal of surgical research*, **2001** 95 (2), 200–206.
- [10] T. Lammers; F. Kiessling; W. E. Hennink; G. Storm, *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, **2012** 161 (2), 175–187.
- [11] W. M. Pardridge, *molecular interventions*, **2003**, 3(2), 90–105.
- [12] W. Meier, *Chem. Soc. Rev.*, **2000** 29 (5), 295–303.
- [13] C. E. Mora-Huertas; H. Fessi; A. Elaissari, *International Journal of Pharmaceutics*, **2010** 385 (1-2), 113–142.
- [14] A. Singh; G. Garg; P. K. Sharma, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Res.*, **2010**, 5(3).
- [15] S. Huo; X. Cao; Z. Hu; X.-J. Liang, *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*, **2015**, 39–52.
- [16] L. Tavano; R. Muzzalupo, *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, **2016** 147, 161–171.

- [17] C. Stephan; C. Schlawne; S. Grass; I. N. Waack; K. B. Ferenz; M. Bachmann; S. Barnert; R. Schubert; M. Bastmeyer; H. de Groot; et al., *J. Microencapsulation*, **2013**, 1–9.
- [18] H. de Groot; C. Mayer; F. Petrat; M. Kirsch. WO 2010/003647 A2. *Artificial Oxygen Carriers And Use Thereof*, **2010**.
- [19] L. Chen; Z. Peng; Z. Zeng; Y. She; J. Wei; Y. Chen, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2014** 52 (15), 2202–2216.
- [20] P. Huang; J. Wang; S. Lai; F. Liu; N. Ni; Q. Cao; W. Liu; D. Y. B. Deng; W. Zhou, *J. Mater. Chem. B*, **2014** 2 (48), 8616–8625.
- [21] S. Manoochehri; B. Darvishi; G. Kamalinia; M. Amini; M. Fallah; S. N. Ostad; F. Atyabi; R. Dinarvand, *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, **2013** 21 (1), 58.
- [22] M. Salim; H. Minamikawa; A. Sugimura; R. Hashim, *Med. Chem. Commun.*, **2014** 5 (11), 1602–1618.
- [23] K. Kono; H. Okabe; K. Morimoto; T. Takagishi, *Journal of Applied Polymer Science* 2000 (77), 2703–2710.
- [24] G. Ibarz; L. Dähne; E. Donath; H. Möhwald, *Chem. Mater.*, **2002** 14 (10), 4059–4062.
- [25] V. Kozlovskaya; A. Shamaev; S. A. Sukhishvili, *Soft Matter*, **2008** 4 (7), 1499.
- [26] K. D. Hermanson; M. B. Harasim; T. Scheibel; A. R. Bausch, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2007 (9), 6442–6446.
- [27] S. Henning; D. Edelhoff; B. Ernst; S. Leick; H. Rehage; D. Suter, *Journal of Magnetic Resonance*, **2012** 221, 11–18.
- [28] A. Leson; S. Hauschild; A. Rank; A. Neub; R. Schubert; S. Förster; C. Mayer, *Small*, **2007** 3 (6), 1074–1083.
- [29] M. Wohlgemuth; C. Mayer, *Journal of Colloid and Interface Science*, **2003** 260 (2), 324–331.
- [30] T. Adalsteinsson; W. F. Dong; M. Schönhoff, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108 (52), 20056–20063.
- [31] Y. Qiao; P. Galvosas; T. Adalsteinsson; M. Schönhoff; P. T. Gallagher, *J. Chem. Phys.*, **2005**, 122 (21), 214912.
- [32] C. Mayer; A. Bauer, *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **2006**, 133, 22–29.
- [33] S. Himmelein; N. Sporenberg; M. Schönhoff; B. J. Ravoo, *Langmuir*, **2014**, 30 (14), 3988–3995.

- [34] ISO. *Nanotechnologies — Terminology and definitions for nano-objects — Nanoparticle, nanofibre and nanoplate*, **2008** 01.040.07, 07.030 (ISO/TS 27687:2008(en)). <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:27687:ed-1:v2:en> (abgerufen am 26. Juli 2016).
- [35] Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e. V. Endstation Mensch: Aus dem Labor auf den Teller.
http://www.bund.net/fileadmin/bundnet/publikationen/nanotechnologie/20080311_nanotechnologie_lebensmittel_studie.pdf (abgerufen am 26. Juli 2016).
- [36] Food and Drug Administration. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology.
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM401695.pdf> (abgerufen am 26. Juli 2016).
- [37] J. M. Rollot; P. Couvreur; L. Roblot-Treupel; F. Puisieux, *J. Pharm. Sci.*, **1986**, 75, 361–364.
- [38] P. Couvreur, P. Tulkens, M. Roland, A. Trouet, P. Speiser, *FEBS Letters*, **1977**, 84(2), 323–326.
- [39] A. T. Florence; T. L. Whateley; D. A. Wood, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1979**, 31 (1), 422–424.
- [40] N. Al Khouri Fallouh; L. Roblot-Treupel; H. Fessi; J. P. Devissaguer; F. Puisieux, *Int. J. Pharm.*, **1986**, 28, 125–132.
- [41] J. Fickert; M. Makowski; M. Kappl; K. Landfester; D. Crespy, *Macromolecules*, **2012**, 45 (16), 6324–6332.
- [42] P. Schossig; H. Henning; S. Gschwandner; T. Hausmann, *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **2005**, 89 (2-3), 297–306.
- [43] C. Groß-Heitfeld. Chemische und physikalische Modifizierung der Kapselmembran von auf Polyalkylcyanoacrylaten basierenden Nanokapseln. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2015**.
- [44] M. Wanner; K. Krawczyk; T. Schauer; E. Lachery; S. Peeterbroeck; M. Poelman; C. Schreiner; V. Stenzel; M. Cybik; C. Mayer, *European Coatings Journal*, **2016**, 4, 58–63.
- [45] S. Beuermann. Einbindung von Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln in Metalloberflächen. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2015**.
- [46] W. P. Yu; T. M. Chang, *Artif. Cells, Blood Substitutes, Immobilization Biotechnol.*, **1996**, 24 (3), 169–183.

- [47] T. M. Chang, *Vox Sang.*, **1998**, 75 (Suppl. 2), 233–241.
- [48] E. P. Wesseler; R. Iltis; L. C. Clark, *Journal of Fluorine Chemistry*, **1977** 9 (2), 137–146.
- [49] M. F. Costa Gomes; J. Deschamps; D.-H. Menz, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2004** 125 (9), 1325–1329.
- [50] A. Graf; A. McDowell; T. Rades, *Expert Opinion on Drug Delivery*, **2009** 6 (4), 371–387.
- [51] Couvreur, P., Ed. *Design of biodegradable polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as a drug carrier. In Microspheres and Drug Therapy*; Elsevier Science Ltd: Amsterdam, **184**.
- [52] C. Vauthier; C. Dubernet; E. Fattal; H. Pinto-Alphandary; P. Couvreur, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2003** 55 (4), 519–548.
- [53] B. Kante; P. Couvreur; G. Dubios-Krack; C. de Meester; P. Guiot; M. Roland; M. Mercier; P. Speiser, *J. of Pharm. Sci.*, **1982**, 71 (7), 786–790.
- [54] C. Tasset; N. Barette; S. Thysman; J. M. Ketelslegers; D. Lemoine; V. Pr at, *J. Controlled Release*, **1995**, 33 (1), 23–30.
- [55] P. Couvreur; B. Kante; L. Grislain; M. Roland; P. Speiser, *J. Pharm. Sci.*, **1982**, 71 (7), 790–792.
- [56] M. Aboubakar; F. Puisieux; P. Couvreur; C. Vauthier, *Int. J. Pharm.*, **1999**, 183 (1), 63–66.
- [57] C. Michel; M. Aprahamian; L. Defontaine; P. Couvreur; C. Damg e, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1991**, 43 (1), 1–5.
- [58] C. Damg e; C. Michel; M. Aprahamian; P. Couvreur; J. P. Devissaguet, *J. Controlled Release*, **1990**, 13 (2-3), 233–239.
- [59] G. Decher, *Science*, **1997**, 277, 1232–1237.
- [60] E. Donath; G. B. Sukhorukov; F. Caruso; S. A. Davis; H. M ohwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2201–2206.
- [61] M. Hope; M. Bally; G. Webb; P. Cullis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1985**, 812 (1), 55–65.
- [62] K.-H. Liu; S.-Y. Chen; D.-M. Liu; T.-Y. Liu, *Macromolecules*, **2008** 41 (17), 6511–6516.
- [63] L. Marchal-Heussler; D. Sirbat; M. Hoffman; P. Maincent, *Pharmaceutical Research*, **1993** 10 (3), 386–390.

- [64] N. Altinbas; C. Fehmer; A. Terheiden; A. Shukla; H. Rehage; C. Mayer, *J. Microencapsulation*, **2006**, 23 (5), 567–581.
- [65] F. Ganachaud; J. L. Katz, *ChemPhysChem*, **2005**, 6 (2), 209–216.
- [66] S. A. Vitale; J. L. Katz, *Langmuir*, **2003**, 19 (10), 4105–4110.
- [67] C. Wagner, *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, **1961**, 65, 581–591.
- [68] C. Stephan. Perfluordecalin-gefüllte Poly-n-butylcyanoacrylat-Nanokapseln als künstliche Sauerstoffträger. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2013**.
- [69] M. Gallardo; G. Couarraze; B. Denizot; L. Treupel; P. Couvreur; F. Puisieux, *International Journal of Pharmaceutics*, **1993** 100 (1-3), 55–64.
- [70] C. Marangoni, *Annalen der Physik und Chemie*, **1871**, 143, 337–354.
- [71] H.-D. Dörfler. *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme: Physik und Chemie*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2002**.
- [72] J. Stauff. *Kolloidchemie*; Springer-Verlag: Berlin, Göttingen, Heidelberg, **1960**.
- [73] R. Brown, *Edinburgh New Philosophical Journal*, **1828**, 5, 358–371.
- [74] H. Helmholtz, *Annalen der Physik*, **1853**, 165, 211–233.
- [75] M. Gouy, *J. Phys. Theor. Appl.*, **1910**, 9(1), 457–468.
- [76] D. L. Chapman, *Philosophical Magazine Series 6*, **1913**, 25, 475–481.
- [77] B. Derjaguin; L. Landau, *Acta Physico Chemica URSS*, **1941**, 633.
- [78] E. J. W. Verwey; J. T. G. Overbeek. *Theory of the stability of lyophobic colloids*; Elsevier: Amsterdam, **1948**.
- [79] E. J. W. Verwey; J. T. G. Overbeek, *Coll. and Polym. Sci.*, **1955**, 141, 44–45.
- [80] W. C. Griffin, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **1949**, 1, 311–326.
- [81] J. T. Davies, *I. PHYSICAL CHEMISTRY OF THE EMULSIFYING AGENT: Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface, Proceedings of the international Congress of Surface Activity*, **1957**, 426–438.
- [82] Massachusetts Institute of Technology.
<http://lemelson.mit.edu/resources/harry-coover> (abgerufen am 2. August 2016).
- [83] K. C. Pani; G. Gladieux; G. Brandes; R. K. Kulkarni; F. Leonard, *Surgery*, **1968**, 63, 481–489.
- [84] Y.-C. Tseng; Y. Tabata; S.-H. Hyon; Y. Ikada, *J. Biomed. Mat. Res.*, **1990**, 24, 1355–1367.

- [85] M. J. Mehta; K. H. Shah; R. G. Bhatt, *J. Oral Maxillofac Surgery*, **1987**, 45, 393–396.
- [86] M. T. Amarante; M. A. Constantinescu; D. O'Connor; M. J. Yaremchuk, *Plast Reconstr Surg*, **1995**, 95(4), 639–646.
- [87] A. K. Gosain; L. Song; M. A. Corrao; F. A. Pintar, *Plast Reconstr Surg*, **1988**, 101(3), 582–591.
- [88] M. A. Shermak; L. Wong; N. Inoue; B. J. Crain; M. J. Im; E. Y. S. Chao; P. N. Manson, *Plast Reconstr Surg*, **1998**, 2, 309–318.
- [89] Brown, E. W. The Cyanoacrylate Fuming Method.
https://www.soinc.org/sites/default/files/uploaded_files/forensics/For_supergluing.pdf (abgerufen am 3. August 2016).
- [90] V. V. Korshak; A. M. Polyakova; K. A. Mager; V. N. Semyantsev. FR 2024666 19700828. *Alkyl and aryl α -cyanoacrylates*.
- [91] D. L. Kotzev; P. C. Novakov; V. S. Kabaivanov, *Die Angew. Makromol. Chem.*, **1980**, 1421, 41–52.
- [92] C. B. McArdle; L. Zhao. Eur. Pat. 2,086,927. *Iminium Salts and Methods of Preparing Electron Deficient Olefins Using Such Novel Iminium Salts*, **2009**.
- [93] Y. Gololobov; W. Gruber; C. Nicolaisen. *Process for the production of biscyanoacrylates*.
- [94] H.-G. Elias. *Makromoleküle. Band 1: Struktur und Synthesen*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
- [95] S. Dumitru. *Polymeric Biomaterials*; Marcel Dekker: New York, **2002**.
- [96] H. C. Kolb; M. G. Finn; K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004–2021.
- [97] C. E. Hoyle; T. Y. Lee; T. Roper, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2004** 42 (21), 5301–5338.
- [98] H. Durmaz; A. Dag; O. Altintas; T. Erdogan; G. Hizal; U. Tunca, *Macromolecules*, **2007** 40 (2), 191–198.
- [99] Z. P. Demko; K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **2001** 66 (24), 7945–7950.
- [100] R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 13, 604–637.
- [101] C. W. Tornøe; C. Christensen; M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002** 67 (9), 3057–3064.
- [102] V. V. Rostovtsev; L. G. Green; V. V. Fokin; K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2002** 114 (14), 2708–2711.

7. Literatur

- [103] J.-F. Lutz, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2007** 46 (7), 1018–1025.
- [104] J. E. Moses; A. D. Moorhouse, *Chemical Society reviews*, **2007** 36 (8), 1249–1262.
- [105] W. H. Binder; R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007** 28 (1), 15–54.
- [106] N. V. Tsarevsky; K. V. Bernaerts; B. Dufour; F. E. Du Prez; K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2004** 37 (25), 9308–9313.
- [107] B. S. Sumerlin; N. V. Tsarevsky; G. Louche; R. Y. Lee; K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2005** 38 (18), 7540–7545.
- [108] H. Gao; G. Louche; B. S. Sumerlin; N. Jahed; P. Golas; K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2005** 38 (22), 8979–8982.
- [109] J.-F. Lutz; H. G. Börner; K. Weichenhan, *Macromol. Rapid Commun.*, **2005** 26 (7), 514–518.
- [110] D. D. Díaz; S. Punna; P. Holzer; A. K. McPherson; K. B. Sharpless; V. V. Fokin; M. G. Finn, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2004** 42 (17), 4392–4403.
- [111] E.-H. Ryu; Y. Zhao, *Organic letters*, **2005** 7 (6), 1035–1037.
- [112] D. Tuncel; J. H. G. Steinke, *Chem. Commun.*, **2002**, 5, 496.
- [113] D. T. S. Rijkers; G. W. van Esse; R. Merckx; A. J. Brouwer; H. J. F. Jacobs; R. J. Pieters; R. M. J. Liskamp, *Chemical communications (Cambridge, England)*, **2005**, 36, 4581–4583.
- [114] J. P. Collman; N. K. Devaraj; C. E. D. Chidsey, *Langmuir*, **2004** 20 (4), 1051–1053.
- [115] N. G. Sahoo; S. Rana; J. W. Cho; L. Li; S. H. Chan, *Progress in Polymer Science*, **2010** 35 (7), 837–867.
- [116] T. S. Seo; Z. Li; H. Ruparel; J. Ju, *The Journal of organic chemistry*, **2003** 68 (2), 609–612.
- [117] L. V. Lee; M. L. Mitchell; S. J. Huang; V. V. Fokin; K. B. Sharpless; C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(32), 9588–9589.
- [118] J. M. Baskin; J. A. Prescher; S. T. Laughlin; N. J. Agard; P. V. Chang; I. A. Miller; A. Lo; J. A. Codelli; C. R. Bertozzi, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007** 104 (43), 16793–16797.
- [119] R. Huisgen; G. Szeimies; L. Möbius, *Chem. Ber.*, **1967** 100 (100), 2494–2507.

- [120] A. Deiters; P. G. Schultz, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2005** 15 (5), 1521–1524.
- [121] V. D. Bock; H. Hiemstra; J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006** 2006 (1), 51–68.
- [122] L. Zhang; X. Chen; P. Xue; H. H. Y. Sun; I. D. Williams; K. B. Sharpless; V. V. Fokin; G. Jia, *Journal of the American Chemical Society*, **2005** 127 (46), 15998–15999.
- [123] P. L. Golas; N. V. Tsarevsky; B. S. Sumerlin; K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2006** 39 (19), 6451–6457.
- [124] K. Hertwig; L. Martens. *Chemische Verfahrenstechnik. Berechnung, Auslegung und Betrieb chemischer Reaktoren*; Oldenbourg Verlag: München, **2012**.
- [125] A. Fick, *Annalen der Physik*, **1855**, 170, 59–86.
- [126] P. W. Atkins; J. de Paula. *Physikalische Chemie*; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- [127] S. Chandrasekhar, *Reviews Of Modern Physics*, **1943**, 15(1), 1–89.
- [128] A. Einstein, *Annalen der Physik*, **1905**, 17, 549–560.
- [129] A. Einstein, *Annalen der Physik*, **1906**, 19, 371–381.
- [130] M. von Smoluchowski, *Annalen der Physik*, **1906**, 326, 756–780.
- [131] G. G. Stokes, *Transactions of the Cambridge Philosophical Society*, **1851**, 9, 8–106.
- [132] M. Wohlgemuth. Diffusionsexperimente an Nanokapseldispersionen: Größenverteilung, Wirkstofffreisetzung und andere dynamische Phänomene. Dissertation, Gerhard-Mercator-Universität Duisburg, Duisburg, **2002**.
- [133] J. Linders. Untersuchung nanoskaliger Systeme mit Feldgradienten NMR - Von Amphiphilen bis zur Nanokapsel -. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2014**.
- [134] J. Kärger; D. M. Ruthven. *Diffusion in Zeolites and Other Microporous Solids*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, **1992**.
- [135] Lambert; J. B., Gronert, S.; H. F. Shurvell; D. A. Lightner. *Spektroskopie - Strukturaufklärung in der Organischen Chemie*; Pearson: München, **2012**.
- [136] W. S. Price; A. V. Barzykin; K. Hayamizu; M. Tachiya, *Biophysical Journal*, **1998** 74 (5), 2259–2271.

- [137] L. H. Lucas; C. K. Larive, *Concepts Magn. Reson.*, **2004** 20A (1), 24–41.
- [138] M. A. Voda; J. van Duynhoven, *Trends in Food Science & Technology*, **2009** 20 (11-12), 533–543.
- [139] T. W. Blythe; A. J. Sederman; J. Mitchell; E. H. Stitt; A. P. E. York; L. F. Gladden, *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, **2015** 255, 122–131.
- [140] J. Kärger; D. M. Ruthven, *New J. Chem.*, **2016** 40 (5), 4027–4048.
- [141] E. M. Forman; M. A. Trujillo; K. J. Ziegler; S. A. Bradley; H. Wang; S. Prabhakar; S. Vasenkov, *Microporous and Mesoporous Materials*, **2016** 229, 117–123.
- [142] J. Sun; M. Chen; H. Wang; B. Jiang; C. Mattea; S. Stapf; J. Wang; Z. Liao; Y. Yang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2016** 133 (43).
- [143] K. I. Momot; P. W. Kuchel, *Concepts Magn. Reson.*, **2003** 19A (2), 51–64.
- [144] H. Friebolin. *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- [145] P. Zeeman, *nature*, **1897**, 55, 347.
- [146] J. Fourier. *Théorie analytique de la chaleur*; Firmin Didot: Paris, **1822**.
- [147] J. Keeler. *Understanding NMR Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2010**.
- [148] M. H. Levitt. *spin dynamics*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2008**.
- [149] E. L. Hahn, *Phys. Rev.*, **1850**, 80, 580–594.
- [150] D. Burstein, *Concepts in Magn. Res. Part A*, **1996**, 8, 269–278.
- [151] C. S. Johnson, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **1999**, 34, 203–256.
- [152] W. S. Price, *Concepts in Magn. Res. Part A*, **1997**, 9, 299–336.
- [153] W. S. Price, *Concepts in Magn. Res. Part A*, **1998**, 10, 197–237.
- [154] M. Vogt. *Wasserdiffusion in Biofilmen von Pseudomonas Aeruginosa und Polysaccharid/Wasser-Systemen: Eine PFG-NMR Untersuchung*. Dissertation, Gerhard-Mercator-Universität Duisburg, Duisburg, **2001**.
- [155] A. Leson. *Untersuchungen von Wirkstoffträgersystemen mit Hilfe der Feldgradienten-NMR*. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Essen, **2007**.
- [156] J. E. Tanner; E. O. Stejskal, *J. Chem. Phys.*, **1968**, 49, 1768–1777.
- [157] J. E. Tanner, *The Journal of chemical physics*, **1978**, 69, 1748–1754.
- [158] J. Kärger; H. Pfeifer; W. Heink, *Adv. Magn. Res.*, **1988**, 260, 324–331.

- [159] Woessner, D. E., Ed. *Relaxation Effects of Chemical Exchange*; Encyclopedia of Magnetic Resonance; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2007**.
- [160] J. Kärgler, *Annalen der Physik*, **1971**, 27, 107–109.
- [161] A. Rumpelcker; S. Förster; M. Zähres; C. Mayer, *J. Chem. Phys.*, **2004**, 120(18), 8740–8747.
- [162] C. Gross-Heitfeld; J. Linders; R. Appel; F. Selbach; C. Mayer, *J. Phys. Chem. B*, **2014** 118 (18), 4932–4939.
- [163] X.-A. Mao; C.-H. Ye, *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, **1997**, 9, 173–187.
- [164] V. V. Krishnan; N. Murali, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **2013** 68, 41–57.
- [165] C. Erdmann; C. Mayer, *Journal of Colloid and Interface Science*, **2016** 478, 394–401.
- [166] X.-a. Mao; J.-h. Chen, *Chemical Physics*, **1996** 202 (2-3), 357–366.
- [167] A. Böckmann; E. Guittet, *J Biomol NMR*, **1996**, 8, 87–92.
- [168] S. Abbot; C. M. Hansen. *Hansen Solubility Parameters in Practice*; Hansen-Solubility.com, **2010**.
- [169] J. Hildebrand; R. L. Scott. *Regular Solutions*; Prentice-Hall Inc.: New Jersey, **1962**.
- [170] J. Hildebrand; R. L. Scott. *The Solubility of Nonelectrolytes*; Reinhold: New York, **1950**.
- [171] A. F. M. Barton, *Pure & Appl. Chem.*, **1985**, 57(7), 905–912.
- [172] J. U. Wieneke; B. Kommoß; O. Gaer; I. Prykhodko; M. Ulbricht, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012** 51 (1), 327–334.
- [173] M. Pluta. *Advanced Light Microscopy*; Elsevier: Amsterdam, **1993**.
- [174] G. Göke, *Mikrokosmos*, **1989**, 78(5), 139–143.
- [175] J. Tyndall. *Six Lectures on Light: Delivered in America in 1872-1873*; Longmans, Green, **1875**.
- [176] E. Abbe, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, **1873**, 9, 413–468.
- [177] C. Finder. Optische Beobachtung von oberflächengebundenen und frei beweglichen Nanopartikeln. Dissertation, Universität Duisburg-Essen, Duisburg, **2005**.
- [178] Rayleigh, *Philosophical Magazine Series 5*, **1881** 12 (73), 81–101.

- [179] C. Cruickshank Miller, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, **1924**, 106, 724–749.
- [180] C. Finder; M. Wohlgemuth; C. Mayer, *Part. Part. Syst. Charact.*, **2004**, 21 (5), 372–378.
- [181] A. Keeler; H. Whitney, *Spectroscopy Letters*, **2014**, 48(10), 781–786.
- [182] T. R. Eykyn; G. S. Payne; M. O. Leach, *Physics in medicine and biology*, **2005** 50 (22), N371-6.
- [183] F. H. Spedding; D. L. Witte; L. E. Shiers; J. A. Rard, *J. Chem. and Engineering Data*, **1974**, 19(4), 369–373.
- [184] M. Holz; S. R. Heil; A. Sacco, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000** 2 (20), 4740–4742.
- [185] A. Vergara; L. Paduano; Vitagliano, V., Sartorio, R., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1999**, 1, 5377–5383.
- [186] F. Grewe; J. Ortmeyer; R. Haase; C. Schmidt. Colloidal Gels Formed by Dilute Aqueous Dispersions of Surfactant and Fatty Alcohol. In *Colloid process engineering*; Rehage, H., Schuchmann, H. P., Kind, M., Peukert, W., Eds.; Springer: Cham, **2015**; pp 21–43.
- [187] C. M. Hansen. *A User's Handbook, 2nd ed.*; CRC Press, **2007**.
- [188] I. Hofmeister; K. Landfester; A. Taden, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2015** 54 (1), 327–330.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3-EDAPA	3-Ethyltrimethylammoniumpropylazid
APS	(R)-2-Azidopropansäure
Äq.	Äquivalent
ATRP	Atom Transfer Radikal Polymerisation
BUND	Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland
DEMP	Diethylmethylphosphonat
DIMP	Diisopropylmethylphosphonat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	Datenpunkt
DTAC	Dodecyltrimethylammoniumchlorid
E	Elektrophil
F.T.	Fourier Transformation
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Lebensmittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika)
FID	<i>free induction decay</i> (freier Induktionsabfall)
HLB	<i>hydrophilic-lipophilic-balance</i>
HSP	<i>Hansen Solubility Parameter</i> (Hansenlöslichkeitsparameter)
HSPiP	<i>Hansen solubility parameters in Practice</i>
ISO	Internationale Organisation für Normung
MW	Mittelwert
nBCA	<i>n</i> -Butyl-2-cyanoacrylat
NDS	Natrium-1-dodecansulfonat
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernmagnetische Resonanzspektroskopie)
NS	<i>number of scans</i> (Anzahl der Scans)
Nu	Nucleophil
O/W	Öl-in-Wasser
PACA	Polyalkylcyanoacrylat

8. Anhang

PCA	Propargyl-2-cyanoacrylat
PEG	Polyethylenglykol
PEG-Azid	Azidopolyethylenglykolmethylether
PFG-NMR	<i>pulsed-field-gradient NMR</i> (Feldgradienten-NMR)
ppm	<i>parts per million</i> (Teile pro Million)
Span 60	Sorbitan Monostearat
STABW	Standardabweichung
T1	Spin-Gitter-Relaxation
T2	Spin-Spin-Relaxation
Ver	Vereinfachung des Doppelkegels
W/O	Wasser-in-Öl
W/W	Wasser-in-Wasser

8.2 Symbolverzeichnis

Symbol	Bedeutung
c_0	dispergierte Phase
A	Basislinie
\bar{A}	mittlere Kapseloberfläche
$B(z)$	Magnetfeld
$b_{0.5}$	Halbwertsbreite
B_{1i}	Amplitude des Magnetfelds
B_0	magnetische Flussdichte
B_1	zusätzliches Magnetfeld
D	Diffusionskoeffizient
d	Abstand Partikeldurchmesser
d_1	Relaxationszeit
D_a	Diffusionskoeffizient frei diffundierender Moleküle
D_b	Diffusionskoeffizient gehindert diffundierender Moleküle
ΔE	Energieunterschied
E	Energiezustand Kohäsionsenergiedichte
E_D	atomare Dispersionskraft
E_H	molekulare Wasserstoffbrückenbindung
E_P	Dipol-Dipol-Kraft
F	Füllfaktor der NMR-Probe
G	Gradientenfeldstärke
G_{Ende}	maximaler im Experiment genutzter Gradient
G_{Start}	minimaler im Experiment genutzter Gradient
\hbar	Plancksches Wirkungsquantum ($6.626 \cdot 10^{-34}$ Js)
I	Kernspinqantenzahl
I	Intensität Streuintensität
I_0	Streuintensität des Objekts
I_U	Streuintensität der Umgebung

8. Anhang

I_0	Intensität der Gesamtzahl aller Spins im System
J	Membranstromdichte
k	Boltzmannkonstante ($1.381 \cdot 10^{-23}$ J/K)
k	Geschwindigkeitskonstante
K	Kontrast
m	Masse
m	magnetische Quantenzahl
M	Multiplizität molare Masse
M_l	lipophiler Anteil eines Tensids
M_y	makroskopische Magnetisierung in y-Richtung
M_z	makroskopische Magnetisierung in z-Richtung
M_0	makroskopische Magnetisierung
m_1	Steigung (freie Diffusion)
m_2	Steigung (gehinderte Diffusion)
M_{ges}	gesamte Molmasse eines Tensids
N	Spinanzahl
n	Stoffmenge Anzahl koppelnder Kerne Anzahl der gezählten Kapseln pro Radius
N_A	Avogadro-Konstante ($6.022 \cdot 10^{23}$ mol ⁻¹)
N_α	energieärmeres Energieniveau
N_β	energiereicheres Energieniveau
N_0	Gesamtspinanzahl im System
p	Eigendrehimpuls
p_1	RF-Puls
p_2	RF-Puls
p_b	Verkapselungseffizienz
P_{eff}	effektive Permeabilität
$P_{\text{eff,max}}$	höchste effektive Permeabilität
$P_{\text{eff,min}}$	geringste effektive Permeabilität
$P_{\text{eff,mod}}$	effektive Permeabilität nach der Kapselmodifizierung
$P_{\text{eff,Ur}}$	effektive Permeabilität der Urdispersion

8. Anhang

q	Rohrquerschnitt
Q	Qualitätsfaktor des Probenkopfes
R	Gaskonstante (8.314 J/(K·mol))
r_H	hydrodynamischer Radius
\bar{r}_H	mittlerer hydrodynamischer Radius
$r_{H,Vol}$	Volumenmittel des hydrodynamischen Radius
r_1, r_2	Radien kolloidaler Teilchen
R^2	Korrelationskoeffizient
T	Temperatur
t	Zeit
T_{SD}	Relaxation durch Strahlungsdämpfung
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_b	mittlere Austauschzeit
V	Potential Volumen molares Volumen
V_A	van-der-Waals-Potential
V_B	Born-Abstoßung
V_i	Produkt aus Volumen und Anzahl
$V_{i,rel}$	relativer Volumenanteil
V_R	elektrostatisches Potential
V_{ges}	Gesamtpotential
\bar{V}	mittleres Kapselvolumen
w	Schnittpunkt mit der Zeitachse
β	Massenkonzentration
γ	gyromagnetisches Verhältnis
δ	Gradientenpulsdauer Chemische Verschiebung Hildebrand-Parameter
Δ	Diffusionszeit
δD	Anteil der van-der-Waals-Wechselwirkungen am HSP
δH	Wasserstoffbrückenbindungsanteil am HSP
ΔH_v	Verdampfungsenthalpie
δP	Anteil der Dipol-Dipol-Wechselwirkungen am HSP

8. Anhang

Δc	Konzentrationsgradient
δ_{Gesamt}	totaler Hansen Parameter
η	Viskosität
θ	Pulswinkel
λ	Wellenlänge
μ	magnetisches Moment
σ_{sl}	Grenzflächenspannung
T_b	mittlere Verweilzeit
T_P	Pulslänge
T_v	variable Zeit beim <i>Inversion Recovery</i> Experiment
$u(z)$	Larmorfrequenz
u_L	Larmorfrequenz
u_{Referenz}	Frequenz der Referenzsubstanz
u_{Substanz}	Frequenz der zu messenden Substanz
$\Phi(z)$	Phasenverschiebung

8.3 Geräte und Chemikalien

Tabelle 26: Bezeichnungen und Hersteller der verwendeten Geräte.

Gerät	Name, Hersteller
Particle Tracking	
CCD-Kamera	FireWire-Cam-011H, Phytect, Hitachi
Dunkelfeldmikroskop	Orthoplan, Leitz
Kardioidkondensator	Tiyoda
Objektiv	PI 40, Leitz
PFG-NMR	
NMR-Spektrometer 400 MHz	Bruker Avance 400 (Bruker Diff 30 Messkopf)
NMR-Spektrometer 500 MHz	Bruker DRX 500 (Bruker Diff 30 Messkopf)
Synthese	
Laborwaage	Göntgen
Membran-Pumpe	VDE 05530, ABM
Membran-Vakuumpumpe	MZ 2C, Vacuubrand
Perfusor	Perfusor fm, B Braun
Rotationsverdampfer	R110, Rotovapor

Tabelle 27: Hersteller der verwendeten Chemikalien.

Substanz	Hersteller
Aceton, p.a.	Fisher Chemical
Acetonitril, p.a.	Roth
Ameisensäure, 97 %	Alfa Aesar
Bromethan, 98 %	Sigma Aldrich
1,2-Butandiol, 98 %	Fluka
1,4-Butandiol, 98 %	Fluka
1-Butanol, 99 %	Alfa Aesar
2-Butanon, 99 %	Alfa Aesar
<i>n</i> -Butyl-2-cyanoacrylat (Vetbond)	3M

8. Anhang

Chloroform, p.a.	Fisher Chemical
Cyanoessigsäure, 99 %	Alfa Aesar
Cyclohexan, p.a.	Fisher Chemical
1,10-Decandiol, 97 %	Alfa Aesar
Dichlormethan, p.a.	Fisher Chemical
Diethylether, p.a.	Fisher Chemical
Diethylmethylphosphonat, 99 %	Alfa Aesar
Diisopropylmethylphosphonat	Alfa Aesar
3-Dimethylaminopropylhydrochlorid, 98 %	Acros Organics
Dimethylsulfoxid, 99.5 %	Roth
1,4-Dioxan, 99 %	Alfa Aesar
Dodecyltrimethylammoniumchlorid, 97 %	Fluka
Essigsäure, p.a.	Bernd Kraft
Ethandiol, 99 %	Alfa Aesar
Ethanol, p.a.	VWR
Ethylacetat, p.a.	Fisher Chemical
Glycerin, 99.5 %	Roth
Hydrochinon, p.a.	Fluka
Immersionsöl	Sigma Life Science
Kupfer(II)bromid, 28.1 % Cu	Alfa Aesar
Magnesiumsulfat Heptahydrat, p.a.	Ridel de Haen
Methanol, p.a.	Fisher Chemical
Methansulfonsäure, 98 %	Alfa Aesar
Methansulfonylchlorid, 98 %	Alfa Aesar
Methyl-2-cyanoacrylat (Loctite 493)	Henkel
(L)-Milchsäureethylester, 99 %	Alfa Aesar
(L)-Natriumascorbat, 99 %	Alfa Aesar
Natrium-1-dodecansulfonat, 99 %	Merck
Natriumazid, p.a.	AppliChem
Natriumchlorid, p.a.	Bernd Kraft
Natriumhydrogencarbonat, p.a.	Riedel de Haen
Natriumhydroxid, p.a.	Bernd Kraft
n-Heptan, p.a.	Sigma Aldrich
n-Octan, 98 %	Alfa Aesar

8. Anhang

Paraformaldehyd, 97 %	Alfa Aesar
N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylentriamin, 99 %	Sigma
1,2-Pentandiol, 96 %	Sigma Aldrich
Phosphorpentoxid, techn.	AppliChem
Polyethylenglykolmethylether	Fluka
Polyethylenglykol 200	Fluka
Polyethylenglykol 600	Merck-Schuchardt
Polyethylenglykol 1000	Merck-Schuchardt
Polyethylenglykol 2000	Merck-Schuchardt
Polyethylenglykol 6000	Fluka
Polyethylenglykol 8000	Fluka
Polyethylenglykol 10000	Alfa Aesar
Polyethylenglykol 12000	Fluka
Polyethylenglykol 15000	Fluka
Polyethylenglykol 20000	Alfa Aesar
Polyethylenglykol 35000	Serva
1-Propanol, p.a.	Acros Organics
Propargylalkohol, 99 %	Alfa Aesar
p-Toluolsulfonsäure Monohydrat, p.a.	Alfa Aesar
Pyridin, p.a.	Alfa Aesar
Salzsäure, 37 %	Fisher Scientific
Schwefelsäure, 95-97 %	Fisher Scientific
Span 60 (Sorbitan Monostearat)	Sigma Life Science
Span 80	Fluka
tert-Butylamin, 98 %	Alfa Aesar
Tetrahydrofuran, p.a.	Acros Organics
Toluol, p.a.	Fisher Chemical
Triethylamin, 99 %	Sigma Aldrich
Trimethylphosphat, 99 %	Alfa Aesar
voll entionisiertes Wasser	Universität Duisburg-Essen

8.4 PFG-NMR Messungen

8.4.1 Sondenmoleküle und Additive für die PFG-NMR Messungen

Tabelle 28: Zuordnung der Additive /Sonden zu den einzelnen molaren Massen.

Additiv	molare Masse [g/mol]	δH^a	δP^a
Wasser	18	42.3	16.0
Methanol	32	22.3	12.3
Acetonitril	41	6.1	18.0
Ameisensäure	46(1)	14.0	10.0
Ethanol	46(2)	19.4	8.8
Aceton	58	7.0	10.4
Essigsäure	60(1)	13.5	8.0
1-Propanol	60(2)	17.4	6.8
Ethandiol	62	26.0	11.0
2-Butanon	72	5.1	9.0
Dimethylsulfoxid (DMSO)	78	10.2	16.4
Pyridin	79	5.9	8.8
1,4-Dioxan	88	9.0	1.8
1,2-Butandiol	90	19.2	8.2
Glycerin	92	27.2	11.3
1,2-Pentandiol	104	16.8	7.2
Trimethylphosphat	140	10.2	10.5
Diethylmethylphosphonat (DEMP)	152	7.3 ^b	11.6 ^b
Diisopropylmethylphosphonat (DIMP)	180	6.2	9.7
Polyethylenglykol 200 (PEG 200)	~200	5.0 ^c	10.0

^a die Werte wurden der kommerziell erhältlichen Software „Hansen solubility parameters in practice“ (HSPiP), vierte Edition, entnommen.

^b Berechnet mit der Yamamoto-Molecular Breaking Methode.¹⁶⁸

^c Berechnet mit der Software „Hansen solubility parameters in practice“ (HSPiP), vierte Edition.

8.4.2 Parameter zu den Diffusionsmessungen

Tabelle 29: Parameter für die Diffusionsmessungen von PEG-Lösungen zur Bestimmung der Messbedingungen für die zeitaufgelösten Diffusionsmessungen mit PEG als Sonde in einer Nanokapseldispersion.

M [g/mol]	β [g/g H ₂ O]	G _{Start} [G/cm]	G _{Ende} [G/cm]
600	0.5	10	275
2000	0.5	25	400
8000	0.25	25	600
10000	0.25	30	800
12000	0.25	25	400
15000	0.25	30	700

Tabelle 30: Gewählte Parameter der Diffusionsmessungen im Gleichgewicht zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten von PEG-Molekülen unterschiedlicher molarer Masse M in Abhängigkeit der Massenkonzentration β der PEG in Wasser: Maximaler Gradient G_{Ende}, Pulszeit δ und Diffusionszeit Δ .

M [g/mol]	β [mg/g(H ₂ O)]	G _{Ende} [G/cm]	δ [ms]	Δ [ms]
200	150	348	1	50
	250	348	1	50
	500	348	1	50
	750	348	1	50
600	150	398	1	50
	250	398	1	50
	500	398	1	50
	750	398	1	50
1000	150	547	1	50
	250	547	1	50
	500	547	1	50
	750	547	1	50
2000	150	263	2	120
	250	263	2	120
	500	517	2	120
	750	517	2	120
6000	150	447	2	120

8. Anhang

	250	596	2	120
	500	845	2	120
	750	845	2	120
10000	150	696	2	120
	250	845	2	120
	500	845	2	120
	750	845	2	120
20000	150	845	2	120
	250	845	2	120
	500	845	2	120
	750	845	2	120
35000	150	596	2	120
	250	796	2	120
	500	796	2	120
	750	796	2	120

Tabelle 31: Parameter für die zeitaufgelösten Experimente mit PEG-Sonden in einer Nanokapseldispersion.

M [g/mol]	β [g/g(H₂O)]	NS	G [G/cm]
600	0.50	8	189
2000	0.50	8	273
8000	0.25	16	400
10000	0.25	8	330
12000	0.25	8	575
15000	0.25	16	410

8.5 Synthesevorschriften

8.5.1 Ursprüngliche Synthese von W/W-PACA-Nanokapseldispersionen

Zur Herstellung der Dispersion werden zunächst 1.5 mmol *n*-Butyl-2-cyanoacrylat, 1.5 mmol Propargyl-2-cyanoacrylat und 0.48 g Span 80 (Sorbitan Monooleat) in 30 mL Cyclohexan vorgelegt. Die Lösung wird gerührt und währenddessen werden 3 mL einer 1:1 v/v Mischung aus Wasser und Methanol mit Hilfe einer Spritzenpumpe zu der Lösung hinzugetropft. Diese Mischung enthält außerdem 48 mg Natrium-1-dodecansulfonat. Die Zuflussrate beträgt dabei 60 mL/h.

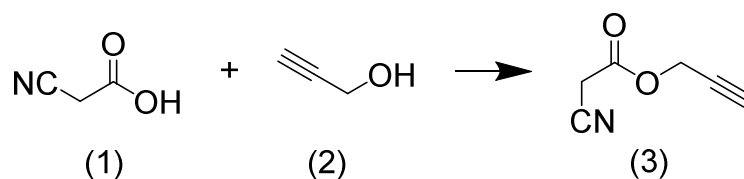
Zur Prüfung, welcher Umdispergiervorgang von einer W/O- zu einer W/W-Nanokapseldispersion die besseren Reproduzierbarkeiten aufweist, werden Nanokapselsynthesen mit Aufarbeitung durch Zentrifugieren (2000 U/min, 20 min) als auch Abdampfen (40 °C, ~ 1 h) hergestellt.

Wird die Dispersion zentrifugiert, wird die wässrige Phase nach dem Zentrifugieren mit 10 mL Wasser verdünnt. Falls die Abdampfmethode gewählt wird, dann werden der Dispersion vor dem Abdampfen 150 mL Wasser zugesetzt.

Anschließend wird die Dispersion durch einen Büchner Trichters zweimal filtriert (Schwarzbandfiltration gefolgt von Blaubandfiltration). In einem letzten Schritt werden verbleibende Reste organischen Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Es wird eine weiße und trübe PACA-Nanokapseldispersion erhalten.

8.5.2 Synthese von Propargyl-2-cyanoacrylat

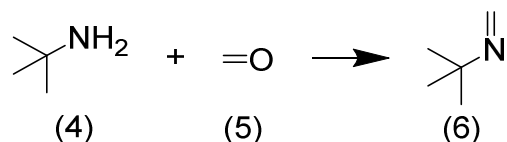
8.5.2.1 Propargyl-2-cyanoacetat



Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
Cyanessigsäure	1	C ₃ H ₃ NO ₂	85.06	600	51.0	1.0
Propargylalkohol	2	C ₃ H ₄ O	56.06	840	47.0	1.4
Schwefelsäure	-	H ₂ SO ₄	98.08	12	1.1	-

Zu einer Lösung aus 51.0 g Cyanessigsäure (600 mmol, 1.0 Äq.) und 47 g Propargylalkohol (840 mmol, 1.4 Äq.) in 60 mL Chloroform werden 1.10 g Schwefelsäure (12 mmol, 0.02 Äq.) hinzugefügt. Die Mischung wird für 12 h bei 65 °C refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit fünfmal 30 mL 10 m% Natriumchlorid-Lösung gewaschen und im Anschluss über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert ($p=0.3$ mbar, $T_{\text{Ölbad}}=130$ °C, $T_{\text{Sdp}}=83$ °C). Zurück bleiben 24.5 g eines farblosen Kopfprodukts (199 mmol, 33 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.556 (t, ⁴J=2.49 Hz, 1H, CH), 3.524 (s, 2H, CH₂), 4.804 (d, ⁴J=2.49 Hz, 2H, CH₂).

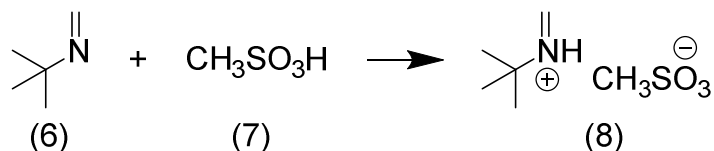
8.5.2.2 *N*-Methylen-*tert*-butylamin

Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
<i>tert</i> -Butylamin	4	C ₄ H ₁₁ N	73.14	410	30.1	1.0
Paraformaldehyd	5	CH ₂ O	30.03	410	12.4	1.0

Nachdem 30.1 g *tert*-Butylamin (410 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt wurden, werden 12.4 g Paraformaldehyd (410 mmol, 1.0 Äq.) verteilt über einen Zeitraum von 90 min hinzugefügt. Dabei wird die Reaktionslösung mit Hilfe eines Eisbads auf Raumtemperatur gehalten. Nach vollständiger Zugabe wird die Mischung weitere 30 min gerührt und die wässrige Phase entfernt. Die zurückbleibende organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Trocknungsmittel abfiltriert und das farblose Öl wird destilliert ($T_{\text{Ölbad}}=110\text{ °C}$, $T_{\text{Sdp}}=65\text{ °C}$). Als Kopfprodukt werden 17.3 g eines farblosen Öls (203 mmol, 50 %) erhalten.

Das Produkt ist in seiner monomeren Form nicht stabil und bildet nach einiger Zeit eine Trimerstruktur aus.

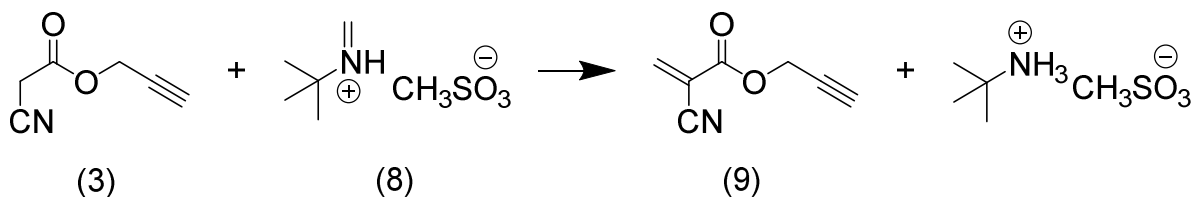
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.982 (s, 15.9H, CH₃ Trimer), 1.055 (s, 9H, CH₃ Monomer), 3.383 (s, 3.2H, CH₂ Trimer), 7.115 (d, ³J=16.26 Hz, 1H, CHH Monomer), 7.263 (d, ³J=16.26 Hz, 1H, CHH Monomer).

8.5.2.3 *N*-Methylen-*tert*-butyliminium Methylsulfonat

Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
Methansulfonsäure	7	CH ₃ SO ₃ H	96.10	170	16.3	1.0
<i>N</i> -Methylen- <i>tert</i> -Butylamin	6	C ₄ H ₁₁ N	85.15	170	14.5	1.0

16.3 g Methansulfonsäure (170 mmol, 1.0 Äq.) werden zu kurz zuvor destillierten 14.5 g *N*-Methylen-*tert*-Butylamin (170 mmol, 1.0 Äq.) zu getropft. Dabei wird die Reaktionslösung mittels Eisbad gekühlt. Während des Zutropfens und 20 Minuten danach wird die Mischung mittels eines soliden Glasstabs gerührt und homogenisiert. Es entsteht eine hochviskose gelborangene Flüssigkeit in quantitativer Ausbeute.

8.5.2.4 Propargyl-2-cyanoacrylat

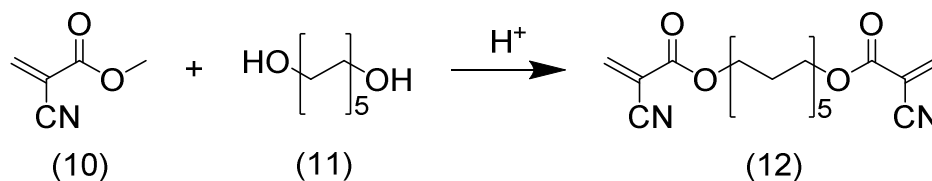


Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
Propargyl-2-cyanoacetat	3	C ₆ H ₅ NO ₂	123.11	54	6.63	1.0
<i>N</i> -Methylen- <i>tert</i> -Butyliminium Methylsulfonat	8	C ₆ H ₁₅ NO ₃ S	181.35	108	19.54	2.0
Hydrochinon	-	C ₆ H ₆ O ₂	110.11	0.27	0.03	
Phosphorpentoxid	-	P ₂ O ₅	141.96	0.21	0.03	

6.63 g Propargyl-2-cyanoacetat (54 mmol, 1.0 Äq.) und 19.54 g *N*-Methylen-*tert*-Butyliminium Methylsulfonat (108 mmol, 1.0 Äq.) werden in einem Kolben unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden Hydrochinon und Phosphorpentoxid in katalytischer Menge dazugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird das Gemisch 1 min auf 100 °C unter Schutzgasatmosphäre und unter Rühren erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und darauf folgend im Feinvakuum destilliert ($p=0.3$ mbar, $T_{\text{Ölbad}}=170$ °C, $T_{\text{Sdp}}=80-90$ °C). Als Kopfprodukt werden 3.3 g einer klaren Flüssigkeit (24 mmol, 45 %) gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.558 (t, ⁴J=2.49 Hz, 1H, CH), 4.873 (d, ⁴J=2.49 Hz, 2H, CH₂), 6.690 (s, 1H, CHH), 7.117 (s, 1H, CHH).

8.5.3 Synthese von 1,10-Decandiol-bis(2-cyanoacrylat)

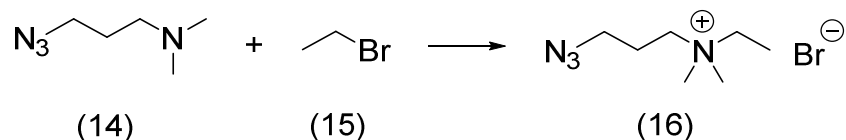


Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	-	C ₇ H ₈ O ₃ S	172.20	5.8	1.00	0.4
1,10-Decandiol	10	C ₁₀ H ₂₂ O ₂	174.29	14.0	2.44	1.0
Methylcyanoacrylat	11	C ₅ H ₅ NO ₂	111.10	42.0	4.67	3.0

1.00 g *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (5.8 mmol, 0.4 Äq.) werden in 50 mL Toluol dispergiert. Aus der Mischung wird Wasser durch eine azeotrope Destillation entfernt. Danach werden 2.44 g (14 mmol, 1.0 Äq.) 1,10-Decandiol zur verbleibenden Mischung hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 110 °C aufgeheizt und folgend werden 4.67 g Methylcyanoacrylat (42 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. In einer Reaktivdestillation wird das Lösungsmittel sowie das als Nebenprodukt entstehende Methanol über einen Zeitraum von 3.5 h entfernt, dabei wird immer wieder frisches Lösungsmittel über einen Tropftrichter der Reaktionslösung beigelegt. Nach Beendigung der Destillation verbleibt ein Volumen von 10 mL Reaktionslösung, welches mit 20 mL *n*-Heptan versetzt wird. Die Mischung wird im Ölbad bei 110 °C erhitzt und der klare Überstand wird unverzüglich abdekantiert. Die Prozedur wird zweimal wiederholt. Die drei Lösungen werden vereinigt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Auskristallisieren bei einer Temperatur von 4 °C über einen Zeitraum von 12 h wird das Lösungsmittel abdekantiert und restliches Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Etwaige Verunreinigungen mit Methylcyanoacrylat werden im Feinvakuum abgeführt. Es werden 0.43 g eines weißen Feststoffs erhalten (1.3 mmol, 9 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.201-1.450 (m, 12H, CH₂), 1.667-1.779 (m, 4H, CH₂), 4.275 (t, 4H, CH₂), 6.612 (s, 2H, (CN)C=CH₂), 7.117 (s, 2H, (CN)C=CH₂).

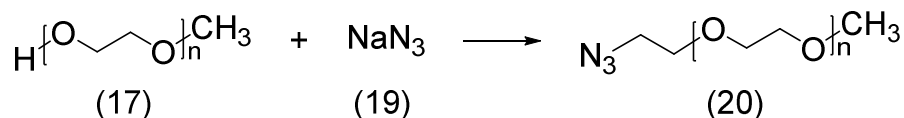
8.5.4.1.2 3-Ethyl-dimethylammoniumpropylazid



Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
3-Dimethylaminopropyl-azid	14	C ₅ H ₁₂ N ₄	128.18	15.6	2.0	1.0
Bromethan	15	C ₂ H ₅ Br	108.97	31.2	3.4	2.0

In 20 mL Methanol werden 2.0 g 3-Dimethylaminopropylazid (15.6 mmol, 1.0 Äq.) und 3.4 g Bromethan (31.2 mmol, 2.0 Äq.) gelöst. Die Reaktionslösung wird für 12 h refluxiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Solvens wird im Vakuum entfernt. Anschließend erfolgt eine vollständige Trocknung im Feinvakuum. Es bleiben 3.5 g eines beigen hygroskopischen Feststoffs (14.6 mmol, 92 %) zurück.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.401 (t, 3H, CH₃), 2.014-2.089 (m, 2H, CH₂), 3.368 (s, 6H, CH₃), 3.574 (t, 2H, CH₂), 3.687 (t/q, 2H/2H, CH₂/CH₂).

8.5.4.2 Azidopolyethylenglycolmethylether (N₃-PEG750-OCH₃)

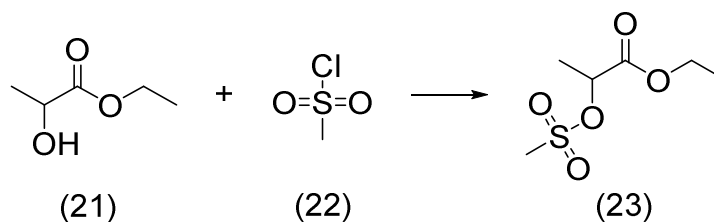
Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
Polyethylenglykol-methylether	17	C ₂₆ H ₅₄ O ₂₆	781.03	15	11.2	1.0
Methansulfonylchlorid	18	CH ₃ SO ₂ Cl	114.55	19.5	2.24	1.3
Triethylamin	-	C ₆ H ₁₇ N	101.19	22.5	3.31	1.5
Natriumhydrogencarbonat	-	NaHCO ₃	84.01	15.6	1.31	1.0
Natriumazid	19	NaN ₃	65.01	24	1.56	1.6

11.25 g Polyethylenglycolmethylether (15 mmol, 1.0 Äq.) und 2.24 g Methansulfonylchlorid (19.5 mmol, 1.3 Äq.) werden in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C werden unter Schutzgasatmosphäre 3.31 g Triethylamin (22.5 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Dabei wird die Lösung maximal auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Rühren der Mischung über Nacht werden 25 mL einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung dazugegeben. Anschließend werden 1.56 g Natriumazid (24 mmol, 1.6 Äq.) zur Lösung hinzugefügt. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans wird die Lösung 7 h refluxiert. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und darauf folgend dreimal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die zusammengeführten organischen Extrakte werden anschließend mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Trocknungsmittel wird in einem nächsten Schritt abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es werden 8.56 g einer klaren, zähen Flüssigkeit erhalten (10.4 mmol, 69 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=3.368 (s, 3H, CH₃), 3.377 (t, 2H, CH₂), 3.536 (t, 2H, CH₂), 3.608-3.658 (m, 46H, CH₂).

8.5.4.3 Azidopropansäure

8.5.4.3.1 Ethyl-(L)-2[(methylsulfonyl)oxy]propionat

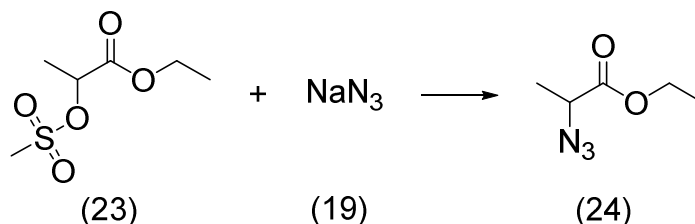


Stoff	#	Formel	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	Äq.
(L)-Milchsäureethylester	21	C ₅ H ₁₀ O ₃	118.13	84.7	10.00	1.0
Triethylamin	-	C ₆ H ₁₇ N	101.19	93.2	9.43	1.1
Methansulfonylchlorid	22	CH ₃ SO ₂ Cl	114.55	93.2	10.68	1.1

In 200 mL trockenem Dichlormethan werden 10.00 g (L)-Milchsäureethylester (84.7 mmol, 1.0 Äq.) und 9.43 g Triethylamin (93.2 mmol, 1.1 Äq.) gelöst. Es wird eine Temperatur von 5-10 °C eingestellt und 10.68 g Methansulfonylchlorid (93.2 mmol, 1.1 Äq.) werden bei konstanter Temperatur hinzugegeben. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. In einem letzten Schritt wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bleiben 12.68 g einer orangenen Flüssigkeit zurück (64.7 mmol, 76 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.237 (t, 3H, CH₃), 1.597 (d, 3H, CH₃), 3.134 (s, 3H, CH₃), 4.242 (q, 2H, CH₂), 5.100 (q, 1H, CH).

8.5.4.3.2 (R)-Ethyl-2-azidopropionat

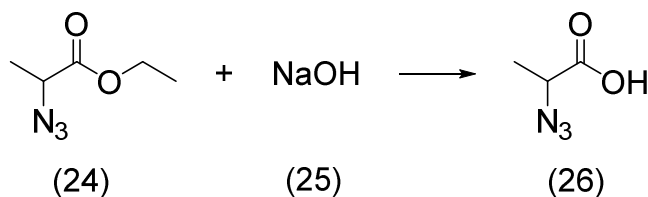


Stoff	#	Formel	M	n	m	Äq.
			[g/mol]	[mmol]	[g]	
Ethyl-(L)-2[(methylsulfonyl)oxy]-propionat	23	C#H ₁₂ O ₅ S	196.04	51	10.00	1.0
Natriumazid	19	NaN ₃	65.01	56.1	3.65	1.1

3.65 g Natriumazid (56.1 mmol, 1.1 Äq.) werden in einer 2:1 (v/v) Mischung aus 24 mL Wasser und Dimethylsulfoxid gelöst. 10.00 g Ethyl-(L)-2[(methylsulfonyl)oxy]-propionat (51 mmol, 1.0 Äq.) werden hinzugegeben und nach einem Rührvorgang von 24 h wird die Lösung zunächst mit 16 mL Wasser versetzt und viermal mit 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden zusammengeführt und dreimal mit 100 mL Wasser gewaschen. Danach wird die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 4.03 g einer gelben Flüssigkeit gewonnen (28.2 mmol, 55 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.304 (t, 3H, CH₃), 1.463 (d, 3H, CH₃), 3.916 (q, 1H, CH), 4.235 (q, 2H, CH₂).

8.5.4.3.3 (R)-2-Azidopropansäure



Stoff	#	Formel	M	n	m	Äq.
			[g/mol]	[mmol]	[g]	
(R)-Ethyl-2-azidopropionat	24	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂	143.15	28.2	4.04	1.0
Natriumhydroxid	25	NaOH	40.00	170.0	6.77	6.0

4.04 g (R)-Ethyl-2-azidopropionat (28.2 mmol, 1.0 Äq.) werden in 25 mL eines 1:4 (v/v) Gemischs aus Methanol und Wasser vorgelegt. Das erhaltene Zweiphasensystem wird mit 6.77 g Natriumhydroxid (170 mmol, 6.0 Äq.) bei 0-7 °C verseift (pH=12.2). Der pH-Wert wird mit konz. Salzsäure auf 8 gesenkt und die Lösung wird zweimal mit 12 mL Dichlormethan gewaschen. Das in der wässrigen Phase verbliebene Methanol wird im Vakuum entfernt und der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH=1 eingestellt. Danach wird die Lösung dreimal mit je 8 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 1.06 g eines gelben Öls erhalten (8.7 mmol, 31 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.526 (d, 3H, CH₃), 4.015 (q, 1H, CH), 9.844 (s, 1H, COOH).

8.6 Publikationen, Poster und Vorträge

Teile dieser Dissertation sind in der folgenden Fachzeitschrift publiziert:

C. Erdmann, C. Mayer, „Permeability profile of poly(alkyl cyanoacrylate) nanocapsules“, Journal of Colloid and Interface Science, 478, **2016**, 394-401.

Poster und Vorträge:

C. Erdmann, C. Mayer, “Modification of PACA nanocapsules using click chemistry”, 11th Zsigmondy Colloquium 2015, 2015, Bielefeld (Poster).

C. Erdmann, C. Mayer, “Modification of PACA-nanocapsules using click chemistry”, CENIDE NanoBio Workshop, 2015, Essen (Vortrag).

D. Y. Santiesteban, C. Erdmann, C. Mayer, L. J. Suggs, S. Y. Emelianov, „Engineered nanosystem for Improved Stem Cell Angiogenic Therapies“, 2015, TERMIS World Congress, Boston (Poster).

C. Erdmann, C. Mayer, “Permeation Profile And Modification Of Water-filled Nanocapsules”, 18th JCF-Frühjahrssymposium 2016, 2016, Kiel (Poster).

C. Erdmann, C. Mayer, “Permeation Profile And Modification Of Water-filled Nanocapsules”, Materials Chain 2016, 2016, Bochum (Poster).

C. Erdmann, C. Mayer, “Permeation Profile And Modification Of Water-filled Nanocapsules”, CENIDE-Jahresfeier 2016, 2016, Essen (Poster).

Teilnahme an weiteren Konferenzen und Tagungen:

Wissenschaftsforum „Evonik meets Science“, 2014, Fulda.

5. Junges Chemie Symposium Ruhr, 2014, Bochum.

6. Junges Chemie Symposium Ruhr, 2015, Essen.

Wissenschaftsforum „Evonik meets Science“, 2016, Bonn.

7. Junges Chemie Symposium Ruhr, 2016, Dortmund.

8.7 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

8.8 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christian Mayer für die ausgezeichnete Betreuung während meiner Zeit in der Arbeitsgruppe. Angefangen vom Vorschlag als Kandidat für das Stipendium als auch die Überlassung des interessanten Themas bis hin zur ständigen Diskussionsbereitschaft und der weiteren Begleitung bis zum Ende meiner Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. Mathias Ulbricht danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats. Der Vorsitzenden meines Disputationsverfahrens Prof. Dr. Bettina Siebers gilt ein weiterer Dank.

Der Firma Evonik Industries AG danke ich für das Stipendium, welches ich drei Jahre genießen durfte.

Für die Einarbeitung in das Gebiet der PFG-NMR danke ich Manfred Zähres und Dr. Jürgen Linders ganz herzlich. Besonders Manfred Zähres danke ich für viele gemeinsame Stunden am NMR-Gerät und die Entwicklung neuer Messverfahren sowie der Übernahme einiger wichtiger Messungen. Außerdem möchte ich mich bei Dr. Christoph Groß-Heitfeld für zahlreiche und intensive Diskussionen sowie die Einführung in die Welt der PACA Nanokapseln bedanken. Kirsten Schwark und Uwe Bachorski danke ich für die technische Unterstützung als auch die Hilfe bei der Laborarbeit. Lina Hähnel, Robin Giebmanns und Florian de Kock danke ich ebenso für die Übernahme vieler Synthesen und Messungen während meiner Doktorarbeit. Dr. Maria Davila Garvin danke ich für weitere Diskussionen im Rahmen meiner Promotion. Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe gilt ein Dank für die stets freundliche Arbeitsatmosphäre.

Ein großer Dank gilt auch den zahlreichen Studenten, die ich während meiner Promotionszeit betreuen durfte und deren Ergebnisse wichtige Bausteine dieser Dissertation liefern. Vielen Dank an Paul Christoph Höfer, Michael Piel und Alexander Netaev für die Unterstützung während ihrer Bachelorarbeiten, Timo Gödde mit seiner Vertiefungsarbeit, Stephan Kriegel, Michelle Bengel, Sandra Lucks, Enes Mutlu, Göcker Asilbay, Hazal Elmas, Ebru Kilic und Vladyslav Sharov im Rahmen ihrer Projektarbeiten, David Liese, Christian Lipok, Meike Kießler, Matthias Spengler, Dennis Aschmann, Matthias Killa, Tanja Kinder und Ingo Schwarzrock durch ihre Analytik-Praktika.

8. Anhang

Thorsten van den Berg sowie Prof. Dr. Mathias Ulbricht danke ich für die Zurverfügungstellung der HSPiP-Software und zu wichtigen Ratschlägen beim Umgang mit der Software.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern, möchte ich für die ständige Unterstützung während meiner Doktorarbeit danken. Meinem Vater Heinrich Erdmann möchte ich diese Arbeit widmen.

Vor allem Alexander Heinemann, Steffen Köcher, Sebastian Kohsakowski und Florian Schulz danke ich für die Ablenkung durch viele gemeinsame Aktivitäten und Urlaube auf dem gemeinsamen Weg durch das Chemiestudium und während der Doktorarbeitszeit. Meinen weiteren Freunden und auch dem Jungchemikerforum Essen-Duisburg gilt an dieser Stelle ein weiterer Dank.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

„Permeationsprozesse an Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln“

selbst verfasst und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen benutzt habe, und dass die Arbeit in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Universität eingereicht wurde.

Essen, im Januar 2017

Christian Erdmann