

# Kontinuierliche Prozessentwicklung für die mikrofluidische Verkapselung von festen, flüssigen und leichtflüchtigen Substanzen als Kernmaterial

---

Dissertation

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

---

**Lisa Bacher**

geboren in Meisenheim

Mainz, den 13.10.2020

Prüfungsvorsitzender:

1. Berichterstatter:
2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2020





# Eidesstattliche Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Juli 2017 bis Oktober 2020 unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Michael Maskos am Institut für Physikalische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Kooperation mit der Abteilung Nanopartikeltechnologien am Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM, Mainz angefertigt.

Hiermit versichere ich, dass diese Arbeit selbständig von mir verfasst wurde und ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Stellen, die im Wortlaut oder dem Sinn gemäß anderen Arbeiten entnommen wurden, sind durch Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form weder veröffentlicht noch einer Prüfungsbehörde vorgelegt worden.

Mainz, den 13.10.2020

---

Lisa Bacher



*Das habe ich noch nie vorher versucht, also bin ich völlig  
sicher, dass ich es schaffe.*

– Astrid Lindgren in Pippi Langstrumpf  
(1945)



Für meine Familie



## Kurzfassung

Eine große Herausforderung bei der Integration von Nano- und Mikrokapseln in das alltägliche Leben liegt in deren Herstellung in industriellem Maßstab mit kontrollierbaren und reproduzierbaren Eigenschaften. Emulsionsbasierte Synthesewege, die eine effektive Möglichkeit darstellen, polymere Kapseln zu erzeugen, werden nach wie vor in diskontinuierlichen Batches realisiert und leiden unter schwer kontrollierbaren Reaktionsparametern und limitierten Reaktionsvolumina. Zur Bewältigung dieser Herausforderung eignet sich die Herstellung in einem kontinuierlichen Prozess, der eine vollständige Überwachung aller Reaktionsparameter, eine sehr hohe Reproduzierbarkeit sowie ein schnelles Screening der Prozessparameter unter minimalem Ressourceneinsatz ermöglicht.

Die vorliegende Dissertation zeigt die Prozessentwicklung dreier verschiedener kontinuierlicher Verfahren zur Herstellung von Kapseln im Submikrometerbereich mit festen, flüssigen und leichtflüchtigen Kernmaterialien. Die Kapselschale wurde, abhängig vom Verkapselungsmaterial, aus hydrophilen oder hydrophoben Polymeren gebildet, die im Sinne der *green chemistry* stets auf Basis nachwachsender Rohstoffe ausgewählt wurden. Die etablierten Prozesse beruhen stets auf der Basis einer Emulsion, die im kontinuierlichen System durch den Einsatz verschiedener statischer Mikromischer erzeugt und durch eine Ultraschalldurchflusszelle homogenisiert wird. Zur Verkapselung einer hochkonzentrierten Kochsalzlösung in eine quervernetzte Dextranschale wurde die wässrige Phase mittels eines Schlitz-Interdigital-Mikromischer (SIMM-V4) in einer organischen Phase emulgiert, homogenisiert und durch ein Isocyanat mittels Grenzflächenpolymerisation quervernetzt. Nach Optimierung der Prozessparameter wurde Natriumchlorid bis hin zu einer gesättigten Salzlösung (365 mg/mL) erfolgreich verkapselt und Kapselgrößen zwischen 485 und 540 nm erreicht.

Eine modifizierte Version des SIMM-V4 wurde eingesetzt, um das flüchtige organische Öl Limonen in wässriger Phase zu emulgieren und mittels Grenzflächenpolymerisation mit einem Diol bzw. Diamin in eine Polyurethan- bzw. Polyureaschale zu verkapseln. Es wurde eine Abhängigkeit der Kapselgröße vom Vernetzeranteil und den eingesetzten Flussraten sowie eine Abhängigkeit der Kapselmorphologie von der Vernetzerart selbst gezeigt. Durch Variation der Parameter wurden Kapseln mit einer mittleren Größe zwischen 500 und 3000 nm kontrolliert hergestellt.

Hybrid-Nanopartikel aus Hydroxyapatit-Nanopartikeln und Ethylcellulose wurden mittels der Lösungsmittelverdampfungs-technik hergestellt. Die Emulsion wurde über einen Raupenmischer (CPMM) mit 300 µm Kanalweite hergestellt und das Lösungsmittel über einen Fallfilmmikroreaktor (FFMR) abgedampft. Es erfolgte eine erfolgreiche Verkapselung der Hydroxyapatit-Nanopartikel in Ethylcellulose-Partikel mit einer mittleren Partikelgröße < 200 nm und eine Lösungsmittelverdampfung von ca. 60 %.

Die vorgestellten Prozesse präsentieren einige Grundprinzipien der emulsionsbasierten Verkapselung verschiedener Komponenten im kontinuierlichen System unter Verwendung spezifischer Mikromischer. Die Ergebnisse liefern eine sehr gute Grundlage, um einen Prozesstransfer hin zu weiteren Polymeren und Verkapselungsmaterialien zu untersuchen und die Prozesse zum industriellen Maßstab zu skalieren.



## Abstract

A real challenge for the implementation of nano- and microcapsules in our daily lives is the very limited possibility of controllable and reproducible manufacturing methods at the industrial scale. Emulsion-based synthesis strategies are a promising way to form polymeric capsules. The production in batch suffers from hardly controllable reaction parameters and limited reaction volumes. The advantages of the continuous flow synthesis lies in the precise control of reaction parameters, a very high reproducibility and a fast screening of most relevant process parameters, while consuming a minimum of resources.

This dissertation presents the process development for three different continuous flow processes for encapsulation of liquid, volatile organic and solid materials, resulting in formation of submicron capsules. Based on renewable raw materials, polysaccharides with different hydrophilicity were chosen as shell materials. The developed processes in a continuous flow involves the formation of emulsion droplets by using static micro mixers and further homogenization by an ultrasonic flow cell. The encapsulation of a high concentrated saline solution in a cross-linked dextran capsule was done in water-in-oil system by using slit interdigital micro mixer (SIMM-V4) for the emulsification. The interfacial polymerization was done using an oligo-isocyanate as a crosslinking agent. A concentrated saline solution up to 365 mg/mL was successfully encapsulated by process optimization and capsules in the size range between 485 and 540 nm were produced.

A modified SIMM-V4 was used for the emulsification of the volatile organic compound limonene in oil-in-water emulsion. Interfacial crosslinking between isocyanate and hydroxyl or amine group took place leading to the formation of polyurethane or polyurea microcapsules. The effect of the cross-linker amount and type as well as the flow ratios on the capsules size and morphology was investigated. Depending on the process parameters, capsules with in the size range between 500 nm and 3 $\mu$ m were produced.

Hybrid ethyl cellulose/ hydroxyapatite nanoparticles were formed in a continuous flow through emulsification/ solvent evaporation approach. For the emulsification, a caterpillar micro mixer (CPMM) with a channel width of 300  $\mu$ m was used and solvent evaporation was done in a falling film micro reactor (FFMR). The obtained nanoparticles had an average size below 200 nm and the solvent evaporation up to 60 % was achieved in a falling film micro reactor (FFMR).

The developed processes represent fundamental principles of emulsion-based encapsulation methods in continuous flow employing static micro mixers and different encapsulation materials. The results form a solid background for process transfer and the usage of different shell and core materials. Furthermore, the up-scaling to industrial production scale can be realized based on the underlying results.



# Inhalt

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. THEORIE</b>	<b>3</b>
<b>2.1 HETEROPHASENSYSTEME UND EMULSIONEN</b>	<b>3</b>
<b>2.2 KOLLOIDALE SYSTEME</b>	<b>4</b>
2.2.1 PARTIKELPOTENTIALE	5
2.2.2 DLVO-THEORIE	6
2.2.3 PHASENTRENNUNG	7
2.2.4 IONISCHE TENSIDE	9
2.2.5 NICHT IONISCHE TENSIDE	11
2.2.6 PICKERING-EMULSION	13
2.2.7 WEITERE MÖGLICHKEITEN DER PARTIKEL-STABILISIERUNG IN DISPERSION UND EMULSION	14
2.2.8 OBERFLÄCHEN-VOLUMEN-VERHÄLTNIS	14
<b>2.3 PARTIKELSYNTHESE</b>	<b>15</b>
2.3.1 MINIEMULSION	15
2.3.2 NANOPARTIKELSYNTHESE IN EMULSION IM BATCH	16
<b>2.4 MIKROREAKTIONSTECHNIK</b>	<b>21</b>
2.4.1 ENTWICKLUNG & ALLTAG	24
2.4.2 MIKROMISCHER	25
2.4.3 ULTRASCHALLDURCHFLUSSZELLE	30
2.4.4 FALLFILMMIKROREAKTOR	31
2.4.5 WEITERE MIKROREAKTOREN	33
2.4.6 TROPFENGENERIERUNG IM FLUSS	33
2.4.7 ENERGETISCHER VERGLEICH DER SYNTHESSEN IM BATCH UND IM MIKROFLUIDISCHEN SYSTEM	35
<b>2.5 NANO- UND MIKROPARTIKEL</b>	<b>36</b>
2.5.1 ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN	36
2.5.2 POLYMERPARTIKEL	38
<b>3. ANALYTISCHE METHODEN</b>	<b>41</b>
<b>3.1 DYNAMISCHE LICHTSTREUUNG</b>	<b>41</b>
<b>3.2 ELEKTRONENMIKROSKOPIE</b>	<b>42</b>
<b>3.3 FOURIER TRANSFORMIERTE INFRAROT SPEKTROSKOPIE</b>	<b>45</b>
<b>3.4 THERMOGRAVIMETRIE</b>	<b>46</b>
<b>4. HERSTELLUNG VON POLYURETHAN-KAPSELN MIT WÄSSRIGEM KERN MITTELS GRENZFLÄCHENPOLYMERISATION IN INVERSER (W/O) EMULSION</b>	<b>47</b>
<b>4.1 EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>48</b>
4.1.1 BATCH-VERFAHREN	48
4.1.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	50
<b>4.2 ERGEBNISSE &amp; DISKUSSION</b>	<b>54</b>
4.2.1 BATCH-VERFAHREN	55
4.2.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	60
<b>4.3 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>72</b>

<b>5. HERSTELLUNG VON POLYURETHAN-KAPSELN MIT FLÜCHTIGEM, ORGANISCHEN KERN MITTELS GRENZFLÄCHENPOLYMERISATION IN EINER (O/W) EMULSION</b>	<b>73</b>
<b>5.1 EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>74</b>
5.1.1 BATCH-VERFAHREN	74
5.1.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	77
<b>5.2 ERGEBNISSE &amp; DISKUSSION</b>	<b>84</b>
5.2.1 BATCH-VERFAHREN	84
5.2.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	92
<b>5.3 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>115</b>
<b>6. HERSTELLUNG VON ETHYLCELLULOSE/HYDROXYAPATIT- HYBRIDPARTIKELN MITTELS EMULGIERUNG/ LÖSUNGSMITTELVERDAMPFUNGSTECHNIK</b>	<b>117</b>
<b>6.1 EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>118</b>
6.1.1 BATCH-VERFAHREN	118
6.1.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	122
<b>6.2 ERGEBNISSE &amp; DISKUSSION</b>	<b>126</b>
6.2.1 BATCH-VERFAHREN	127
6.2.2 KONTINUIERLICHER PROZESS	136
<b>6.3 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>151</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>153</b>
<b>8. SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK</b>	<b>155</b>
<b>9. PUBLIKATIONEN</b>	<b>157</b>
9.1 VORTRÄGE	157
9.2 FACHZEITSCHRIFTEN	157
9.3 POSTER	157
9.4 FILMBEITRÄGE	157
<b>10. ANHANG</b>	<b>159</b>
10.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	159
10.2 ERGÄNZENDE DATEN	161
10.3 CHEMIKALIEN & GERÄTE	161
10.4 TABELLENVERZEICHNIS	164
10.5 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	165
<b>11. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>168</b>

## 1. Einleitung

Die strukturierte Forschungsförderung der Nanotechnologie begann bereits im Jahr 1990, als das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erste Fördergelder für Grundlagenforschung zur Verfügung stellte und gewann immer mehr an Bedeutung als auch das industrielle Forschungsinteresse an der Nanotechnologie stieg. Der Aktionsplan Nanotechnologie 2020 umfasst die aktuellste Initiative des BMBF. Aktuell werden in Deutschland jährlich etwa 600 Millionen Euro aus öffentlichen Fördergeldern in die Nanotechnologie investiert und rund 1100 Unternehmen befassen sich mit Themen der Nanotechnologie, beginnend bei der Grundlagenforschung bis hin zur Vermarktung kommerzieller Produkte. Die Vielfalt der Aktivitäten spiegelt sich in verschiedenen Förderungen des Bundes wieder, wie beispielsweise Horizont 2020 und Industrie 4.0. Die Forschungsprogramme beinhalten eine stetige Weiterentwicklung der Nanotechnologie in allen Bereichen der Automobilindustrie, Lebensmittelbranche und Medizin. Der Aktionsplan Nanotechnologie 2020 des BMBF setzt daher unter anderem zum Ziel, Nanopartikel umweltfreundlich herzustellen und anzuwenden [1, 2]. Um die bisher meist Batch-basierten Synthesen von Nanopartikeln und -kapseln umweltfreundlicher und für industrielle Maßstäbe interessanter zu gestalten, sollen diese in kontinuierliche Prozesse überführt werden, worauf die Entwicklungsarbeiten in der vorliegenden Dissertationsschrift aufbauen.

Zentrales Thema dieser Dissertation ist die Prozessentwicklung zur mikrofluidischen Formulierung von polymeren Nano- und Mikropartikeln und -kapseln, um so einen reproduzierbaren und stabilen Prozess zu generieren. Als Verkapselungsmaterialien dienen eine wässrige Lösung mit hoher Salzkonzentration, ein flüchtiges essentielles Öl und anorganische Nanopartikel. Es werden verschiedene Arten an aktiven und passiven Mikromischern verwendet, die spezifisch für die vorgesehenen Partikelsysteme ausgewählt werden und eine hohe Kontrolle über die Prozessführung erlauben. Ein weiterer Mikroreaktor wird eingesetzt, der dem Downstream-Processing dient und das Recycling flüchtiger Lösungsmittel ermöglicht, die in den Prozessen benötigt werden. Entscheidender Vorteil der mikro-strukturierten Prozessführung ist die hohe Kontrollierbarkeit des Prozesses dank laminarer Strömung. Neben der technischen Prozessführung werden der Einfluss von Temperatur und der chemischen Zusammensetzung untersucht, mit dem Ziel möglichst ressourcenschonende und grüne Synthesewege zur Nanopartikelgenerierung zu entwickeln.

Um das Konzept der nachhaltigen Synthese zu vervollständigen, wurden die Kapselmaterialien stets auf Basis nachwachsender Rohstoffe ausgewählt. So kommen die Cellulose-basierten Polymere Ethylcellulose und Hydroxyethylcellulose und das Polysaccharid Dextran zum Einsatz, die als schnell nachwachsende Rohstoffe den industriellen Mengen-Anforderungen gerecht werden. Die vorliegende Arbeit lässt sich in drei große Themenkomplexe unterteilen, wobei jeweils grundlegende Parameter in Batch-Prozessen identifiziert werden und der Fokus anschließend auf den mikrofluidischen Prozessen liegt, die auf Basis der identifizierten Parameter optimiert werden.

Der erste Themenkomplex behandelt die Verkapselung von hoch konzentrierten, gelösten Salzen mit Natriumchlorid als Modellsalz und Dextran als Kapselmaterial. Das Verfahren beruht auf einer (inversen)

Wasser-in-Öl Emulsion (W/O), wobei die disperse, wässrige Phase das gelöste Salz und das Polysaccharid Dextran enthält. Diese wässrige Phase wird mittels Schlitz Interdigital Mikromischer (SIMM) in der organischen Phase emulgiert und anschließend über eine Ultraschalldurchflusszelle homogenisiert. Der SIMM eignet sich für dieses Verfahren, da alle Komponenten vollständig gelöst sind und keine festen Bestandteile vorliegen, die die sehr feinen Mischerstrukturen von 30 µm blockieren können. Nach der Homogenisierung wird der organischen Phase ein Diisocyanat zugesetzt, das an der Tropfengrenzfläche mit dem Dextran zu einer Polyurethan-Kapsel reagiert und die wässrige Phase mit dem gelösten Salz einschließt. Teilweise wird die Reaktion durch einen Katalysator unterstützt. Durch diesen Prozess konnten erfolgreich Mikrokapseln nach dem Kern-Schale-Prinzip hergestellt werden, die Salze bis hin zu deren Löslichkeitsgrenze verkapseln.

Der zweite Themenkomplex konzentriert sich auf die Verkapselung des essentiellen Öles Limonen in eine Polyurea bzw. Polyurethan Schale. Dieses Verfahren beruht auf einer (direkten) Öl-in-Wasser Emulsion (O/W), die im mikrofluidischen Aufbau durch einen modifizierten SIMM mit 50 µm Probenauslass generiert und weiterhin mittels Ultraschallflusszelle homogenisiert wurde. Der kleinere Probenauslass (ohne Modifikation 1,3 mm) generiert nach der eigentlichen Mischerstruktur zusätzliche Scherkräfte und bildet so eine noch effektivere Tropfenbildung im Mikromischer. Bei der direkten Emulsion liegt das Diisocyanat gelöst innerhalb der Tröpfchen vor und das Schalenmaterial Hexamethyldiamin bzw. Hydroxyethylcellulose wird der kontinuierlichen Phase zugegeben, sodass auch hier eine Grenzflächenreaktion stattfindet und eine Polyurea bzw. Polyurethan Schale um das essentielle Öl Limonen gebildet wird.

Im dritten Themenkomplex werden hydrophile Hydroxyapatit (HA) Nanopartikel in hydrophobe Ethylcellulose Nanopartikel verkapselt. Der Prozess beinhaltet zunächst eine Oberflächenmodifizierung der hydrophilen Partikel durch oberflächenaktive Substanzen, um die Affinität zu Ethylcellulose zu erhöhen. Die mikrofluidische Herstellung der Öl-in-Wasser Emulsion (O/W) findet in einem Raupenmischer (*caterpillar micro mixer*, CPMM) statt, der über das Prinzip des *Split ad Recombine* ausnutzt und sich aufgrund seiner inneren Strukturen von 300 µm sehr gut eignet, um nicht durch die transportierten, festen HA-Nanopartikel zu blockieren. Die Homogenisierung der Tropfen wird mittels Ultraschallflusszelle erreicht, die über aktiven Energieeintrag Kavitationen bildet und so eine effektive Tropfenzerkleinerung generiert. Der eigentliche Schritt der Partikelerzeugung findet über Lösungsmittelverdampfung statt, wobei das gelöste Polymer ausfällt und das HA einschließt. Die Lösungsmittelverdampfung findet über einen beheizten Fallfilmmikroreaktor statt und das verdampfte Lösungsmittel wird über Trägergas und eine Kühlfalle gesammelt und recycelt. Dieser Prozess bildet hybride und durchgehend solide Ethylcellulose/ Hydroxyapatit-Nanopartikel.

Die vorliegende Arbeit zeigt drei verschiedene Synthesewege auf, um Nano- und Mikropartikel- und kapseln sehr effektiv mit Hilfe mikrostrukturierter Bauteile zu erzeugen und durch eingehende Prozessoptimierungen eine sehr stabile und reproduzierbare Partikelsynthese zu entwickeln. Der modulare Aufbau der Systeme ermöglicht den unkomplizierten Austausch einzelner Elemente und eine schnelle Anpassung des Systems an neue Synthesewege sowie ein Scaling Up bzw. Numbering Up bedacht. Durch den kontinuierlichen Ansatz werden nicht zuletzt sowohl Chemikalien als auch die Ressourcen Zeit und Personal eingespart.

## 2. Theorie

Kapitel 2 der vorliegenden Dissertation dient einer umfassenden Einführung in die theoretischen Hintergründe von Emulsionen, verschiedener Partikelsysteme und der Mikroreaktionstechnik. Zu Beginn wird eine allgemeine Einleitung zu Heterophasensystemen und Emulsionen gegeben, da alle angewandten Methoden auf einer Emulgierung basieren und durch aufbauende Prozesse erweitert werden. Die Stabilisierung und die Herstellung von Emulsionen werden im Detail diskutiert. Darauf aufbauend werden verschiedene Partikelsysteme vorgestellt, die auf Basis einer Emulsion hergestellt werden können. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der kontinuierlichen bzw. mikrofluidischen Prozessentwicklung zur Formulierung verschiedener Partikelsysteme, weshalb zunächst die Bedeutung der Mikroreaktionstechnik im Allgemeinen dargestellt wird und im Anschluss daran die einzelnen mikrofluidischen Komponenten vorgestellt werden, die dazu eingesetzt wurden.

### 2.1 Heterophasensysteme und Emulsionen

Ein Teilgebiet der kolloidalen Systeme bilden die Dispersionen bzw. Heterophasensysteme. Diese setzen sich, wie der Name andeutet, aus zwei nicht miteinander mischbaren Phasen zusammen, der dispersen und der kontinuierlichen Phase. Die vorliegenden Phasen können jeweils aus den Aggregatzuständen fest, flüssig oder gasförmig bestehen und bilden je nach Konfiguration die in Tabelle 2.1 aufgeführten Gesamtsysteme [3]. Da verschiedene Gase immer miteinander mischbar sind, stellen diese ein homogenes Gemisch dar und werden hier nicht aufgeführt.

**Tabelle 2.1: Heterophasengemische**

Kontinuierliche Phase	Disperse Phase	Dispersionsart	Beispiel
flüssig	flüssig	Emulsion	Milch
	gas	Schaum	Löschschaum
	fest	Suspension	Dispersionsfarbe
fest	flüssig	Poröser Festkörper	Tropfsteinhöhle
	gas	Poröser Festkörper	Schaumstoff
	fest	Feststoffmischung	Granit
gas	flüssig	Aerosol (flüssig)	Nebel
	fest	Aerosol (fest)	Rauch

Das in dieser Arbeit verwendete System besteht zunächst aus einer flüssig/ flüssig-Mischung, also einer Öl-in-Wasser (O/W) oder Wasser-in-Öl (W/O) Emulsion, welche über Grenzflächenreaktionen oder Lösungsmittelverdampfung in ein fest/flüssig-Phasengemisch, also eine Suspension, überführt wird. Die angestrebte Größe liegt im Nano- und unteren Mikrometerbereich und fällt damit in den Bereich der kolloidalen Systeme, die im Vergleich zu deren Bulk-Material besondere Eigenschaften besitzen.

Eine etablierte Methode, um polymere Nanopartikel mit verschiedensten Eigenschaften herzustellen ist die Miniemulsionstechnik, welche in vielen Fällen mit weiteren Methoden kombiniert werden kann, um die gewünschten Partikeleigenschaften zu erzielen [4, 5]. Eine Emulsion besteht laut IUPAC aus Flüssigkeitstropfen oder Flüssigkristallen, die in einer anderen Flüssigkeit dispergiert sind. Dabei wird zwischen O/W (Öl in Wasser) und W/O (Wasser in Öl) Emulsionen unterschieden [3]. Beispiele für Emulsionen aus dem Lebensmittelbereich sind Milch, bei der Fetttröpfchen emulgiert in wässriger Phase vorliegen (O/W) und Margarine, bei der Wassertropfen in der Ölphase emulgiert (W/O) werden. Beispiele aus dem kosmetischen Bereich sind beispielsweise Cremes oder Lotionen. Bei Cremes liegt eine fetthaltige Basis mit geringem dispergiertem wässrigen Anteil vor, bei Lotionen wird das Verhältnis umgekehrt und ein geringer fetthaltiger Anteil wird in wässriger Phase emulgiert.

Die Unterteilung laut IUPAC in direkte (O/W) und inverse (W/O) Emulsionen bezieht sich auf einfache Emulsionen, bestehend aus zwei nicht-mischbaren Flüssigkeiten. Komplexere Systeme ermöglichen eine doppelte Emulsion aus mehreren nicht mischbaren Phasen, wie z.B. Wassertropfen, emulgiert in organischen Tropfen, wiederum emulgiert in Wasser als kontinuierlicher Phase und wird als W/O/W bezeichnet. Eine weitere Unterteilung der Emulsionen findet über die Tropfengröße der dispersen Phase statt. Bei Tropfengrößen zwischen 100  $\mu\text{m}$  und 1  $\mu\text{m}$  wird von einer *Makroemulsion* gesprochen. Diese zeichnet sich durch eine geringe Stabilität aus, da die Tropfen aufgrund ihrer Größe und Dichte innerhalb kurzer Zeit sedimentieren oder fluktuieren und die Emulsion bricht. Wird in das gleiche System eine große Menge an Tensid eingebracht, das die Grenzflächenspannung zwischen den beiden Phasen verringert, wird von einer *Mikroemulsion* gesprochen. Weiterhin kann hier ein Ko-Stabilisator eingesetzt werden, der die Grenzflächenspannung von Seiten der Tropfenphase verringert. Diese wird somit thermodynamisch stabil, hat eine gleichmäßigere Größenverteilung und erlaubt z.T. eine spontane Selbstemulgierung der Phasen. Davon abgegrenzt werden *Miniemulsionen*, die erst durch einen sehr hohen Energieeintrag hergestellt werden können, wodurch Tropfengrößen von 500 nm und kleiner erreicht werden. Durch eine sehr enge Größenverteilung und den Einsatz von Tensiden und osmotisch aktiven Substanzen, die einander ergänzen, ist eine Miniemulsion kinetisch stabil [6].

## 2.2 Kolloidale Systeme

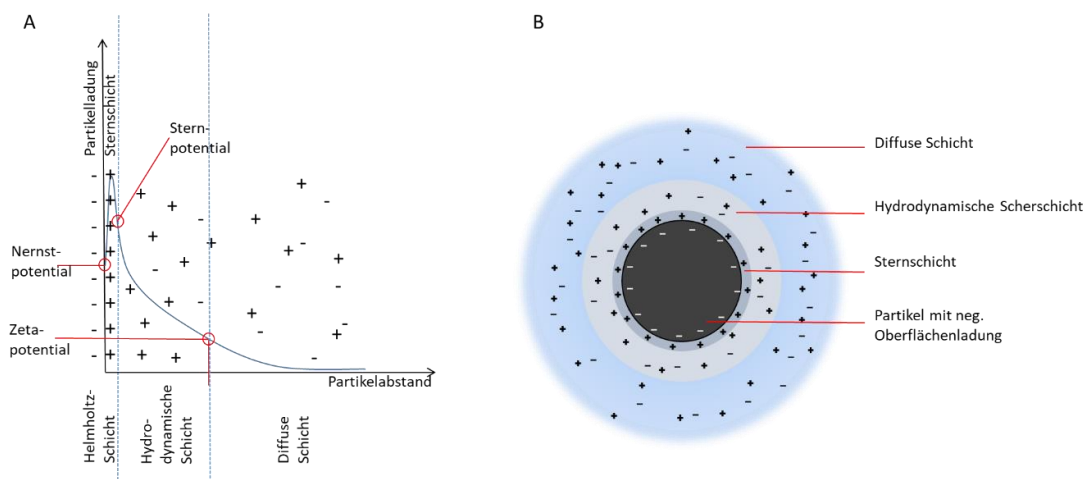
Die folgenden Unterkapitel beschäftigen sich zunächst mit der Ladung und der Stabilität eines kolloidalen Systems, das sowohl Tropfen als auch Partikel als disperse Phase beinhalten kann und anschließend mit den verschiedenen Möglichkeiten der Stabilisierung. Es werden jeweils Beispiele für die Verwendung von Tensiden gegeben, die in den durchgeführten Versuchsreihen der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Abschließend findet eine genauere Betrachtung des Oberflächen-/ Volumenverhältnisses statt, das ausschlaggebend für die besonderen Eigenschaften von Nanopartikeln ist.

Nanopartikel in einer wässrigen Dispersion besitzen alle eine spezifische Oberflächenladung, das sogenannte Zetapotential, das eine zuverlässige Aussage über die Stabilität der Systeme gibt. Die Oberflächenladung hängt unter anderem mit der Ionenkonzentration der umgebenden Lösung zusammen und liefert eine Teilerklärung der DLVO-Theorie, die in Kapitel 2.2.2 beschrieben wird und die Stabilität von Nanopartikeln aufgrund von

Anziehungs- und Abstoßungskräften in der Dispersion beschreibt. Eine unzureichende Stabilisierung von Partikeln bzw. Tropfen kann zu verschiedenen Effekten führen, die im Unterkapitel 2.2.3 näher beschrieben sind. Die Folge all dieser Effekte ist bei Partikeln der Verlust der besonderen Partikeleigenschaften, die durch das sehr große Oberflächen-/Volumenverhältnis gegeben sind, welches in Unterkapitel 2.2.8 näher beschrieben wird. So verlieren beispielsweise Eisenoxid-Nanopartikel ihre superparamagnetischen Eigenschaften und werden zu permanenten Magneten, wenn die einzelnen Partikel agglomerieren. Instabile Tropfen können miteinander verschmelzen und letztendlich zu Phasentrennung führen, was eine weitere Verarbeitung oder Reaktion der Tropfen verhindert. Um diesen Effekten entgegenzuwirken, wurden verschiedene Arten der Stabilisierung entwickelt, die sich unter anderem in elektrostatische und sterische Stabilisierung durch Tenside unterteilen lassen und in den Kapiteln 2.2.4 und 2.2.5 erläutert werden. Allen Tensiden ist gemein, dass diese aus einem hydrophilen und einem hydrophoben Teil bestehen, die sich an der Grenzfläche zweier nicht mischbarer Phasen anordnen (=amphiphil). Durch diese Anordnung wird die Grenzflächenspannung des Systems reduziert und der Phasentrennung entgegengewirkt.

### 2.2.1 Partikelpotentiale

Wie bereits beschrieben und in Abbildung 2.1 A dargestellt, besitzt jeder Partikel in wässriger Lösung eine gleichmäßige Oberflächenladung, an die sich Ionen der Gegenladung anlagern. Die angelagerte Ionenschicht wird als Stern-Schicht bezeichnet und bildet mit der Oberflächenladung eine elektrische Doppelschicht, auch Helmholtz-Schicht genannt. Direkt an diese Doppelschicht angelagert befindet sich die diffuse Schicht, oder hydrodynamische Schicht, in der wiederum eine erhöhte Anzahl an Gegenionen zur Sternschicht zu finden sind. Diese Ionenkonzentration relativiert sich mit zunehmendem Abstand zum Partikel bis ein Ionengleichgewicht erreicht ist.



**Abbildung 2.1: A – Verlauf der Ionenkonzentration und des Partikelpotentials mit zunehmendem Abstand der Lösung vom Nanopartikel; B – Verlauf der Ionenkonzentration in wässriger Lösung um einen geladenen Partikel**

Resultierend aus den Ionenkonzentrationen in verschiedenen Radien um die Partikel ergeben sich spezifische Potentiale. Das Nernst-Potential ergibt sich aus der Ladung des Partikels an der Oberfläche, das Stern-Potential wiederum aus der Ladung der Sternschicht: Die beiden Potentiale definieren die innere und äußere Grenze der Helmholtz-Schicht. Das Zetapotential ist definiert durch die Grenze der Flüssigkeitsmoleküle, die an die Partikel gebunden sind und jenen, die abgesichert werden können und ist ein wichtiger Faktor für die Stabilität von kolloidalen Systemen. Es gilt, dass das Zetapotential  $\zeta = \pm 30$  mV überschreiten muss, um gegen Agglomeration, Ostwald-Reifung und ähnliches stabil zu sein (Kapitel 2.2.3). Da das Zetapotential direkt mit der Oberflächenladung und damit dem Nernst-Potential zusammenhängt, ist ein Nanopartikel umso stabiler, je stärker die Oberfläche geladen ist. Gleichzeitig spielt auch die Ionenkonzentration des Umgebungsmediums eine große Rolle. Eine hohe Ionenkonzentration ermöglicht es den Gegenionen nahe an die Helmholtz-Schicht zu diffundieren, wodurch die hydrodynamische Schicht, welche durch eine möglichst geringe Anzahl an Gegenionen definiert ist, abnimmt und die diffuse Schicht schnell ein Ionengleichgewicht (Potential = 0) erreicht. So sinkt auch das Zetapotential mit steigender Ionenkonzentration gegen Null. Eine zu hohe Ionenkonzentration in der kontinuierlichen Phase führt also zu einem geringen Zeta-Potential und damit zu instabilen Partikeln. Das Nernst-Potential hängt dagegen nicht von den Ionen in Lösung ab, sondern vom pH-Wert. Abhängig vom pH-Wert können die oberflächennahen funktionellen Gruppen des Partikels dissoziieren und so die Oberfläche positiv oder negativ laden [7].

### 2.2.2 DLVO-Theorie

Die DLVO-Theorie, benannt nach den Wissenschaftlern Derjaguin, Landau, Verwey und Overbeek (1940), beschäftigt sich mit der Stabilität von Nanopartikeln aufgrund attraktiver und repulsiver Wechselwirkungen in wässrigen Medien. Die Kernaussage der Theorie besagt, dass sich die Gesamtenergie eines kolloidalen Systems aus attraktiven van-der-Waals Wechselwirkungen und repulsiven Kräften der elektrischen Doppelschicht zusammensetzt und so die Stabilität dispergierter Partikel definiert.

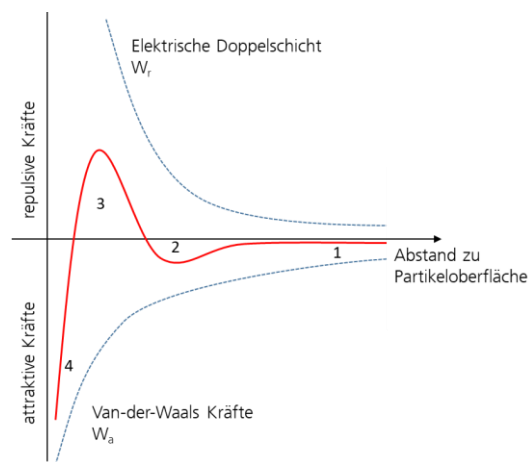
Die Gleichung 1 gibt die Gesamtenergie eines kolloidalen Systems, zusammengesetzt aus der van-der-Waals-Energie  $W_a$  und der Energie der dielektrischen Doppelschicht  $W_r$  an [8]:

$$W_{gesamt} = W_a + W_r$$

**Gl. 1**  
 W      Interaktionsenergie  
           zwischen Molekülen  
 W<sub>a</sub>: attraktive Kräfte  
 W<sub>r</sub>: repulsive Kräfte

Eine stabile Partikeldispersion kann nur dann vorliegen, wenn die elektrische Doppelschicht eine stärkere Abstoßung zwischen den Partikeln erzeugt als die Anziehung durch die van-der-Waals Kräfte. Da die mathematische Beschreibung recht komplex ist, wird die DLVO-Theorie häufig anhand eines Schemas verdeutlicht, in dem die attraktiven und repulsiven Kräfte zweier Partikel in Abhängigkeit von der Partikelentfernung gegeneinander aufgetragen werden und die resultierende Gesamtkraft ergeben (Abbildung 2.2).

Sind die Partikel weit voneinander entfernt, wechselwirken die jeweiligen attraktiven und repulsiven Kräfte nicht miteinander und die Partikel liegen kolloidal stabil vor, Bereich 1. Steigen die van-der-Waals-Kräfte bei Annäherung der Partikel an kommt es zu einem sekundären Minimum, Bereich 2, wobei leichte und reversible Aggregation erfolgen kann. Bei stärkerer Annäherung interagieren die elektrischen Doppelschichten der beiden Partikel miteinander und führen wiederum zu Abstoßung der Partikel. Ohne die Zufuhr externer Energie oder Verringerung der elektrischen Doppelschicht durch Erhöhen der Ionenkonzentration in Lösung kann dieser Bereich nicht überwunden werden. Sollte dies dennoch geschehen, bewegen sich die Partikel im Potentialbereich 4, wo eine sehr starke Anziehung zwischen den Partikeln herrscht und eine irreversible Koagulation auslöst, ausgelöst beispielsweise durch Zentrifugation.

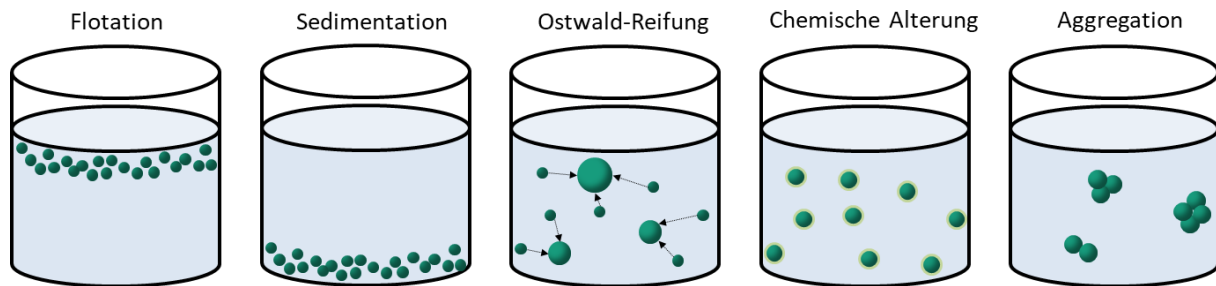


**Abbildung 2.2: Wechselwirkung der attraktiven und repulsiven Kräfte nach der DLVO Theorie**

Wie beschrieben kann durch Erhöhen der Ionen-Konzentration die Dicke der elektrischen Doppelschicht stark herabgesetzt werden, wodurch eine Verringerung der repulsiven Kräfte erfolgt und die Partikel leichter agglomerieren können. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, die Stabilität der Dispersion durch Einbringen eines Stabilisators zu erhöhen. Dieser Stabilisator kann ionisch wirken und so die repulsiven Kräfte der elektrischen Doppelschicht erhöhen oder eine Annäherung der Partikel durch räumliche Abgrenzung verhindern (sterisch).

### 2.2.3 Phasentrennung

Die DLVO Theorie beschreibt die Partikelstabilität aufgrund der Wechselwirkung zwischen anziehenden und abstoßenden Partikelpotentialen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit weiteren Möglichkeiten der Phasentrennung kolloidaler Systeme, wozu die Flotation/ Sedimentation, Ostwald-Reifung, chemische Alterung und Aggregation zählen, siehe Abbildung 2.3.



**Abbildung 2.3: verschiedene Arten der Partikelinstabilitäten in Lösung**

*Flotation* bzw. *Sedimentation* tritt auf, sobald größere Dichteunterschiede zwischen der dispersen und der kontinuierlichen Phase bestehen. Besitzen die dispergierten Partikel eine höhere Dichte als die kontinuierliche Phase, so sinken die Partikel auf den Boden (*Sedimentation*), bei einer geringeren Dichte schwimmen sie an die Oberfläche auf (*Flotation*). Mit sinkender Partikelmasse/ -radius nimmt dieser Effekt immer weiter ab und wird ab einer kritischen Größe von der brown'schen Molekularbewegung überlagert, die für die Diffusion der Partikel in der kontinuierlichen Phase verantwortlich ist. Geeignete Gegenmaßnahmen zur *Sedimentation/ Flotation* sind entweder eine Erhöhung der Viskosität durch hochmolekulare Polymere oder die Verwendung geeigneter Tenside, die die effektive Dichte der Partikel beeinflussen (Dichte des Materials und des hydrodynamischen Durchmessers). Außerdem kann die Dichte der kontinuierlichen Phase durch Beimischung anderer Lösungsmittel oder Salze der Dichte der Partikel angepasst werden, um den Dichteunterschied als treibende Kraft zur Phasentrennung zu vermindern.

*Ostwald-Reifung* tritt in Systemen mit polydispersen Tropfenverteilungen auf. Laut Massenwirkungsgesetz besitzen alle Stoffe eine geringe Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln, auch wenn diese als vermeintlich „unlöslich“ gelten. Bei fein dispersen Tropfen- oder Partikelverteilungen ist also immer davon auszugehen, dass um die Tropfen selbst eine diffuse Schicht aus gelösten Molekülen besteht, die im Gleichgewicht auf den Tropfen präzipitieren und wieder in Lösung gehen. Zusätzlich spielt der Laplace-Druck der dispersen Phase eine entscheidende Rolle bei der Löslichkeit der dispersen Phase (Gl. 2)

$$P_{Laplace} = \frac{2\sigma}{r}$$

P Laplace Druck

$\sigma$  Grenzflächenspannung

r Radius

**Gl. 2**

Der Laplace-Druck P ist abhängig von der Grenzflächenspannung  $\sigma$  und dem Radius r der Tropfen. Da die Grenzflächenspannung bei dispersen Systemen gleichmäßig über den Einsatz eines oberflächenaktiven Stoffes reguliert wird, hat der Radius einen tragenden Effekt. Mit sinkendem Radius steigt der Laplace-Druck innerhalb eines Tropfens, wodurch die Löslichkeit in der kontinuierlichen Phase deutlich erhöht wird. Da die Löslichkeit der Moleküle allerdings begrenzt ist, präzipitieren diese wieder sobald sie auf einen größeren Tropfen mit geringerem Laplace-Druck treffen. Dieser Vorgang wird so lange fortgesetzt, bis der Laplace Druck innerhalb aller Tropfen gleich ist oder der Einfluss des Stabilisators gegen den Laplace-Druck überwiegt. Den Ostwald-

Effekt kann man durch eine osmotisch aktive Substanz unterdrücken, die sich sehr gut in der dispersen Phase allerdings nicht in der kontinuierlichen Phase löst. Diese Substanzen sollen unterstützend für das eigentliche Tensid wirken, um Ostwald-Reifung zu unterdrücken und die Langzeitstabilität zu erhöhen. Sie bestehen aus langkettigen Molekülen und werden auch als „Ultrahydrophob“ (für O/W Emulsionen) bezeichnet. Durch das Mischen des Ultrahydrophobes mit dem Tropfenmaterial ändert sich der osmotische Druck des dispergierten Materials und die Löslichkeit sinkt [9, 10]. Häufig verwendete Materialien sind Natriumchlorid für W/O-Dispersionen oder Hexadecan für O/W-Dispersionen [11, 12]. In monodispersen Emulsionen tritt der Ostwald-Effekt nicht auf, was die Stabilität von Miniemulsionen (homogene Tröpfchenverteilung, Einsatz einer osmotisch aktiven Substanz) erklärt.

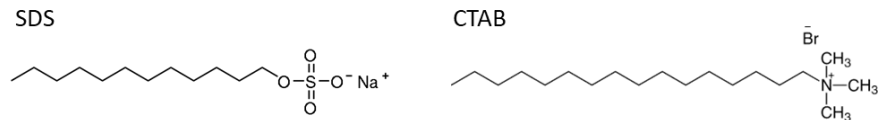
Die *chemische Alterung* ist ein Prozess, bei dem sich die Partikeloberfläche im Laufe der Zeit gewollt oder ungewollt verändert. Eine induzierte Veränderung kann beispielsweise eine Grenzflächenreaktion sein, die an der Tröpfchenoberfläche eine Kapselschale bildet, wie in dieser Arbeit an den Beispielen Dextran und Hydroxyethylcellulose durch Quervernetzung durchgeführt wurde. Ungewollt findet diese Alterung statt, wenn die verwendeten Stoffe in der Emulsion mit dem Lösungsmittel oder Verunreinigungen reagieren und so die Eigenschaften des Materials verändern. Die Oberfläche, Dichte oder Größe der Partikel werden beeinflusst, der Stabilisator verliert seine Wirkung und die Dispersion wird instabil.

Bei der *Aggregation* verklumpen oder verschmelzen Nanopartikel miteinander und liegen als größere Gebilde in der Dispersion vor. Dieser Effekt tritt häufig als Folge der Flotation bzw. Sedimentation auf, wenn die Nanopartikel auf engem Raum zusammenkommen und der Stabilisator keine ausreichende Trennung mehr gewährleisten kann (siehe 2.2.2 DLVO-Theorie). Eine Agglomeration von Partikeln ist durch mechanische Krafteinwirkung reversibel, eine Aggregation irreversibel.

Da die beschriebenen Phasentrennungen in jedem Fall die Eigenschaften der Nanopartikel und auch der Emulsionen verändern, muss mit geeigneten Tensiden eine ausreichende Stabilität gewährleistet werden. Hierbei wird zwischen ionischen und nicht ionischen Tensiden unterschieden. Zusätzlich kommen verschiedene Maßnahmen zur Anpassung der Dichte und Viskosität und Ko-Stabilisatoren zum Einsatz.

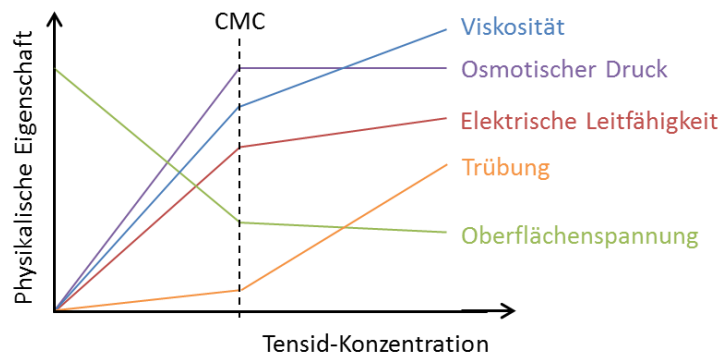
#### **2.2.4 Ionische Tenside**

Ionische Tenside sind wasserlösliche Stoffe, die in gelöster Form in Anionen und Kationen dissoziieren und zur Stabilisierung von Emulsionen angewendet werden. Die Ionen lagern sich an die Tröpfchen oder Nanopartikel an und verursachen durch deren Ladung eine Unterstützung der abstoßenden Kraft der elektrischen Doppelschicht (siehe 2.2.2, DLVO Theorie). Die Oberfläche der dispersen Phase wird dabei gleichmäßig positiv oder negativ geladen und unterliegt der elektrostatischen Abstoßung. Bekannte ionische Tenside sind unter anderem Natriumdodecylsulfat (SDS, anionisch) und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB, kationisch), deren Strukturformeln in Abbildung 2.4 dargestellt sind.



**Abbildung 2.4: Strukturformeln von SDS und CTAB als Beispiele für ionische Tenside**

Eine Besonderheit aller Tenside in wässriger Lösung ist die Bildung selbst-organisierter Strukturen, sogenannter Mizellen, bei denen sich die hydrophoben Ketten als Kern zusammenlagern und die hydrophilen Anteile den Kern nach außen hin abschirmen. Diese Zusammenlagerung findet ab einer spezifischen Konzentration statt, der kritischen Mizellbildungskonzentration (critical micelle concentration, CMC). An diesem Punkt ist die Oberflächenspannung des Wassers minimal und Emulsionen können spontan oder unter geringem Energieeintrag gebildet werden. Wird in eine Lösung am CMC eine hydrophobe Flüssigkeit eingebracht, lagert sich diese als Tröpfchen in die Kerne der Mizellen ein und wird nach außen hin von den hydrophilen Ketten stabilisiert [13, 14].



**Abbildung 2.5: verschiedene Möglichkeiten zur Bestimmung des CMC über die graphische Auftragung der Messwerte [15, 16]**

Der CMC lässt sich über verschiedene Wege bestimmen, wobei die elektrische Leitfähigkeit und die Oberflächenspannung die gängigsten Methoden darstellen. Der CMC ist beispielsweise definiert als die Konzentration, ab welcher die Leitfähigkeit der Lösung mit zunehmender Tensid-Konzentration weniger stark zunimmt. Die Bestimmung des CMC über die Oberflächenspannung wird über die Wilhelmi-Plattenmethode durchgeführt. Hierbei wird eine dünne Platte senkrecht auf eine Flüssigkeitsoberfläche geführt und mittels Tensiometer die Kraft gemessen, die durch den Kontakt mit der Oberfläche entsteht. Daraus resultierend kann die Oberflächenspannung der Flüssigkeit mit Hilfe der Wilhelmy-Gleichung (Gl. 3) berechnet werden. Die Oberflächenspannung nimmt bei zunehmendem Tensidgehalt immer weiter ab, bis sie sich am CMC nur noch minimal ändert.

$$\gamma = \frac{F}{l \cdot \cos \theta} \tag{Gl. 3}$$

$\gamma$	Oberflächenspannung
$\theta$	Kontaktwinkel
$l$	Plattendicke
$F$	Kraft

In Abbildung 2.5 sind Parameter dargestellt, die sich am CMC ändern und somit zur Bestimmung des Punktes genutzt werden können. Neben der elektrischen Leitfähigkeit eignen sich ebenso die Viskosität, der osmotische Druck und die Trübung zur Bestimmung des CMC [16].

### 2.2.5 Nicht ionische Tenside

Zusätzlich zur ionischen Möglichkeit der Stabilisierung können auch ungeladene, amphiphile Polymere eingesetzt werden. Diese beeinflussen nicht die elektrostatische Abstoßung, sondern lagern sich aufgrund hydrophiler und hydrophober Molekülanteile an die Grenzflächen zwischen den Phasen an. Vorteil der nicht ionischen Tenside ist der Einsatz in direkten und inversen Emulsionen gleichermaßen. Die Polymere werden durch den sogenannten HLB-Wert (Hydrophilic – Lipophilic – Balance) charakterisiert, welcher beschreibt, ob ein Polymer eher zur Stabilisierung in direkter oder inverser Emulsion geeignet ist, also ob der hydrophile oder hydrophobe Anteil überwiegt. Hierbei gilt, dass ein geringer HLB-Wert eher hydrophob, also löslich in organischen Medien ist und ein hoher HLB eher löslich in wässrigen Medien ist [17]. In Tabelle 2.2 ist eine Einteilung der HLB- Werte von Tensiden nach deren Mischbarkeit mit Wasser beurteilt [18]:

**Tabelle 2.2: Einteilung des HLB-Systems für nicht ionische Tenside**

HLB	Mischbarkeit mit Wasser
1-4	Nicht dispergierbar
3-6	Schlecht dispergierbar
6-8	Mäßig dispergierbar
8-10	Stabile Dispersion/ Emulsion
10-13	Durchscheinend bis klar
> 13	Klare Lösung, vollständig löslich

Zur Berechnung wird dabei Gl. 4 nach Griffin verwendet, welche den hydrophoben Anteil des Molekulargewichtes in Relation zu der Gesamtmolekülmasse betrachtet [19]. Je höher der hydrophobe Anteil ist, desto besser ist die Löslichkeit in organischen Medien, was sich in einem niedrigen HLB wieder spiegelt.

$$HLB = 20 * \left(1 - \frac{M_0}{M_t}\right)$$

$M_0$  Gesamtmolekülmasse  
 $M_t$  Hydrophober Anteil

**Gl. 4**

Komplexere kolloidale Systeme erfordern teilweise eine Emulgatormischung von hydrophilen und hydrophoben Tensiden. Der Gesamt-HLB berechnet sich Additiv aus den Masseanteilen der einzelnen Emulgatoren, nach Gl. 5 und ergibt einen Gesamtwert für die ganze Emulsion.

$$HLB = \sum X_i (HLB)_i$$

$X_i$  Masseanteil

**Gl. 5**

Eine andere Methode, um den HLB-Wert zu berechnen, wurde 1957 bzw. 1963 durch Davies und Rideal veröffentlicht. Diese berechneten den HLB-Wert aufgrund der Zusammensetzung der chemischen Gruppen des

Moleküls und wiesen jeder funktionellen Gruppe einen spezifischen Kennwert zu. Die Berechnung wird dabei nach Gl. 6 durchgeführt:

$$HLB = 7 + mH_h + nH_l$$

$H_h$  Gruppennummer der hydrophilen Gruppen  
 $H_l$  Gruppennummer der lipophilen Gruppen  
 $n, m$  Gruppenanzahl

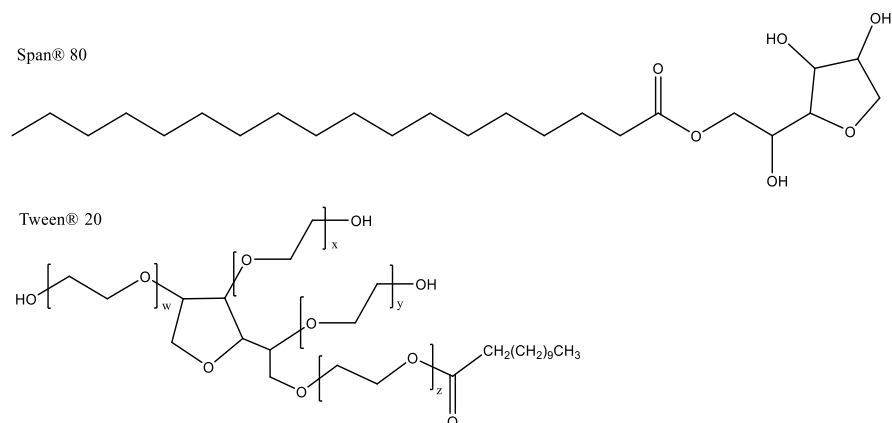
**Gl. 6**

Eine Auswahl der typischen Gruppennummern sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst [20, 21].

**Tabelle 2.3: HLB- Gruppennzahlen nach Davies und Rideal (1957, 1963)**

Gruppe	Gruppenzahl
<b>Hydrophile Gruppen</b>	$H_h$
-SO <sub>4</sub> Na	38,7
-COONa	19,1
-COOH	2,1
-OH	1,9
-O-	1,3
<b>Hydrophobe Gruppen</b>	$H_l$
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-	-0,15
-CH <sub>3</sub> ; -CH <sub>2</sub> ; -CH	-0,475

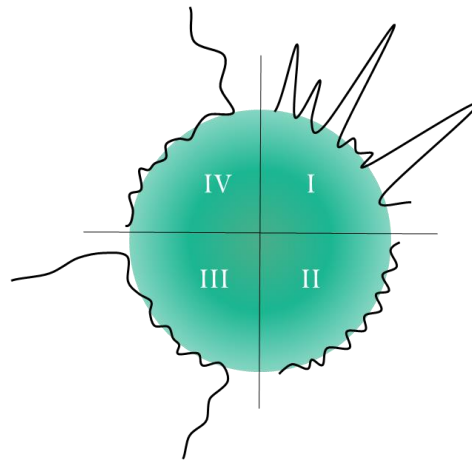
Obwohl das HLB System sehr gut untersucht und durch immer genauere Daten ergänzt wurde (Basisdaten durch Griffin, Erweiterungen durch Davies, Rideal, Lin, Heusch, etc. [19–23]) bietet es stets nur eine Orientierungshilfe und muss für jedes System experimentell überprüft werden.



**Abbildung 2.6: Strukturformeln von Span® 80 und Tween® 20 als Beispiele für nicht ionische Tenside**

Oft verwendete nicht ionische Tenside sind beispielsweise Sorbitanmonooleat (Span® 80) für inverse Systeme (HLB 4,3), da es nur einen kleinen hydrophilen Anteil besitzt oder Polysorbitat 20 (Tween® 20) mit einem großen hydrophilen Anteil für direkte Emulsionen und wässrige Systeme (HLB 16,7) [24, 25], vgl. Abbildung 2.6. Entscheidend ist, dass sich der größere Anteil des Tensides in der kontinuierlichen Phase der Emulsion löst und der kleinere Anteil stabil an die Tropfenoberfläche anlagert.

Bei polymeren Stabilisatoren muss zusätzlich die Anordnung der Tenside an die Partikel- oder Tropfenoberfläche beachtet werden. Diese unterscheidet sich jeweils nach Anteil und Verteilung der hydrophilen und hydrophoben Gruppen im Polymer selbst. In Abbildung 2.7 sind verschiedene Möglichkeiten der räumlichen Polymerausbreitung und Oberflächenanlagerung dargestellt. Die tatsächliche räumliche Ausbreitung beruht auf komplexen Interaktionen der Polymerkette mit der Oberfläche der dispersen Phase und dem Lösungsmittel der kontinuierlichen Phase und zwischen Oberfläche und Lösungsmittel selbst.



**Abbildung 2.7: verschiedene Möglichkeiten zur Anlagerung polymerer, nicht ionischer Tenside an eine Tropfenoberfläche, dargestellt nach Tadros, 2009 [26]**

Partikelsegment I zeigt die Anordnung einer Polymerkette als Schleifen und Ketten, die sowohl stark an der Oberfläche haften als auch weit in das Lösungsmittel ragen. Segment II zeigt eine Polymerkette mit starker Interaktion zu der Oberfläche, wodurch das Polymer auf der Oberfläche aufliegt. Die Segmente III und IV zeigen jeweils Blockpolymere (A-B-A und A-B), wobei der größere Anteil jeweils mit der Partikeloberfläche interagiert und sich zwei bzw. eine Kette in das Lösungsmittel ausweitet.

### 2.2.6 Pickering-Emulsion

Eine weitere Art der Emulsions-Stabilisierung ist die Pickering Emulsion, benannt nach Pickering 1907, bei der Feststoff-Nanopartikel die Aufgabe eines klassischen Tensids übernehmen, sich an die Grenzfläche anlagern und so die Tropfen stabilisieren [27]. Durch komplexe Eigenschaften eines Partikels wird eine Benetzbarkeit verschiedener Phasen ermöglicht. Die Phase mit höherer Benetzbarkeit stellt hierbei die kontinuierliche Phase dar, die mit geringerer Benetzbarkeit die disperse Phase. Durch die Anlagerung der Nanopartikel wird eine feste Barriere geschaffen, die es effektiver als Tenside ermöglicht, die Verschmelzung von Partikeln zu verhindern. Zudem werden so tensidfreie Emulsionen geschaffen, die bei in-vivo Anwendungen eine deutlich reduzierte

Toxizität erwarten lassen, sofern biokompatible Nanopartikel eingesetzt werden. Bereits intensiv erforschte Systeme beinhalten Hydroxyapatit- oder Silika-Nanopartikel [28, 29].

### 2.2.7 Weitere Möglichkeiten der Partikel-Stabilisierung in Dispersion und Emulsion

Soll der Einsatz von Tensiden reduziert werden, bestehen weitere Möglichkeiten, eine kolloidale Suspension zu stabilisieren. Einerseits können verschiedene hochmolekulare Polymere als Verdickungsmittel in der kontinuierlichen Phase gelöst werden, die die *Viskosität* derselben erhöhen und so die Diffusions- und Sedimentations- bzw. Flotationsgeschwindigkeit hemmen, beispielsweise Stärke oder Ethylcellulose. Zudem kann durch Beimischung verschiedener Lösungsmittel mit geringerer oder höherer Dichte die *Dichte* der kontinuierlichen Phase angepasst werden, dass diese der Dichte der Partikel entspricht und so in Schwebelage gehalten werden. Anwendungsbeispiele sind hier Glycerin für wässrige Systeme oder Chloroform für organische Systeme, die jeweils die Dichte der kontinuierlichen Phase erhöhen.

### 2.2.8 Oberflächen-Volumen-Verhältnis

Eine Besonderheit, die den Einsatz von Nanopartikeln für viele verschiedene Einsatzgebiete sehr interessant macht, ist das stark vergrößerte Oberflächen-Volumen-Verhältnis der Partikel, das sich aus den Teilgleichungen der Oberfläche ( $O$ ) und des Volumens ( $V$ ) zusammensetzt (Gl. 7 & Gl. 8).

$$O = 4\pi r^2$$

$\pi$	Kreiszahl ( $\pi = 3.1415926$ )	<b>Gl. 7</b>
$r$	Radius	

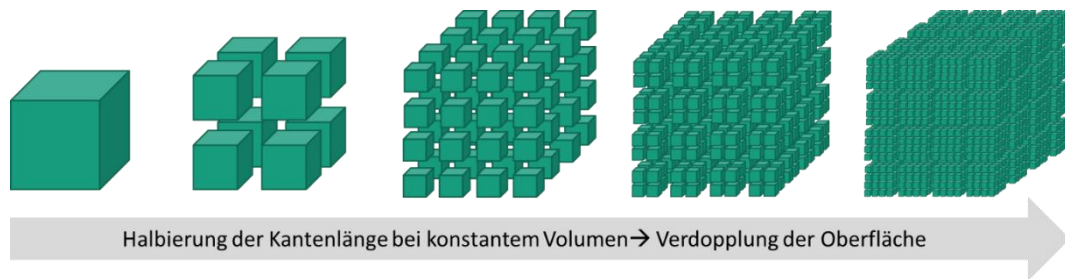
$$V = \frac{4}{3}(\pi r^3)$$

$\pi$	Kreiszahl ( $\pi = 3.1415926$ )	<b>Gl. 8</b>
$r$	Radius	

$$O/V = \frac{4\pi^2}{\frac{4}{3}(\pi r^3)} = \frac{3}{r}$$

$\pi$	Kreiszahl ( $\pi = 3.1415926$ )	<b>Gl. 9</b>
$r$	Radius	

Wie in Gl. 9 dargestellt wird, nimmt das  $O/V$ -Verhältnis bei sinkendem Radius der Partikel immer weiter zu. Daraus folgt, dass das Verhältnis der oberflächennahen Atome im Vergleich zu den tiefergelegenen Atomen ebenfalls zunimmt [30]. Abbildung 2.8 zeigt die vereinfachte Form der Oberflächenvergrößerung anhand quadratischer Formen. Es ergeben sich entscheidende Eigenschaften der Nanopartikel, die deren Roh-Material, das Material der Partikel auf makroskopischer Ebene, nicht vorweisen können. Dazu zählen unter anderem eine vielfach erhöhte Reaktivität durch die höhere Anzahl reaktiver Gruppen an der Oberfläche oder die verbesserte Löslichkeit von schwer löslichen Substanzen. Die Materialien können auch neue Eigenschaften entwickeln, die im Roh-Material nicht zu finden sind. So besitzen superparamagnetische Magnetit-Nanopartikel mit einer Größe von bis zu 30 nm nur dann magnetische Eigenschaften, wenn sie in ein Magnetfeld eingebracht werden und verlieren diese wieder vollständig, wenn das Magnetfeld entfernt wird. Hierbei gilt, dass der Superparamagnetismus mit sinkender Partikelgröße immer weiter zunimmt [31]. Das Material in größerer Form bildet einen permanenten Magneten (Ferromagnetismus).



**Abbildung 2.8: Veränderung des Oberflächen-/Volumenverhältnis bei konstantem Volumen und Vergrößerung der Oberfläche**

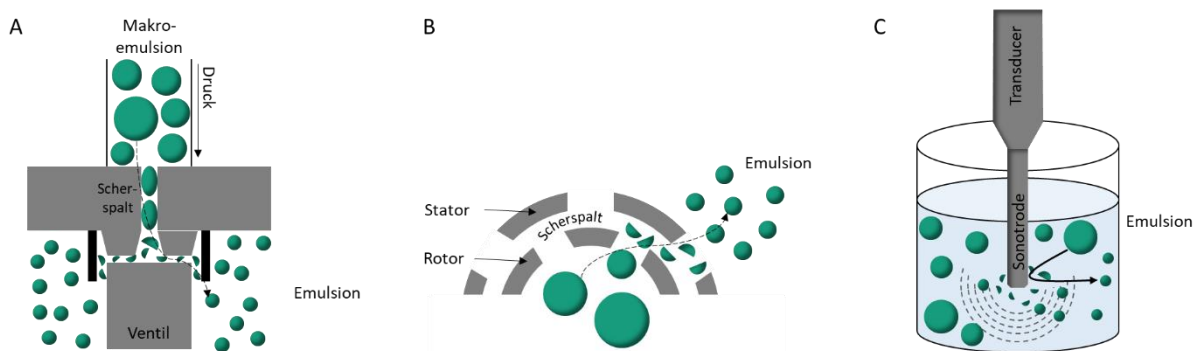
## 2.3 Partikelsynthese

Nachdem die verschiedenen Stabilisierungsmöglichkeiten einer Emulsion ausführlich diskutiert wurden, stellt sich nun die Frage, wie die Emulsion hergestellt werden kann. Neben der bereits erklärten Selbst-Organisation von Tensiden in einer wässrigen Phase zur Bildung einer Mikroemulsion wird zur Bildung einer Miniemulsion zusätzlich Energieeintrag in Form von Scherkräften benötigt, um die Tropfengröße in den gewünschten Größenbereich zu verkleinern. Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten zur Bildung einer Miniemulsion diskutiert und aufbauende Verfahren erläutert, durch die die gebildeten Tropfen in solide Partikel oder Kapseln überführt werden.

### 2.3.1 Miniemulsion

Das Prinzip der Miniemulsion ist ein Verfahren, das bereits seit 1973 bekannt ist und ursprünglich eingesetzt wurde, um Polymerisationen in kleinen Tropfen durchzuführen. Durch die Ähnlichkeit zwischen ursprünglicher Tropfengröße und polymerisierter Partikelgröße wurde belegt, dass die gebildeten Nanotropfen durch Tenside stabil vorliegen und als Nanoreaktoren fungieren [32–34]. Die Verwendung als Kapselsysteme ist eine Weiterentwicklung des ursprünglichen Einsatzgebietes.

Der hohe Energieeintrag, der zum Herstellen einer Miniemulsion nötig ist, kann über verschiedene Methoden erreicht werden. Hierzu zählen die Hochdruckhomogenisierung, der Ultra-Turrax™ und die Ultraschall-Homogenisierung, bei denen jeweils hohe Scherkräfte auf das System wirken. Bei der Hochdruckhomogenisierung wird eine grobe Voremulsion (hergestellt bspw. durch Rühren) von einer Probenkammer über einen schmalen Spalt und unter hohem Druck in eine Auffangkammer gepresst. In dem Spalt entstehen Kavitationsbläschen, die beim Zerplatzen die groben Tropfen in sehr feine und homogen disperse Tröpfchen der Emulsion verkleinern (Abbildung 2.9, A) [35]. Der Ultra-Turrax™ funktioniert wie ein Mixer, der die beiden Flüssigkeiten durch hohe Umdrehungszahlen eines Rotors gegen einen Stator schert und die Tröpfchenbildung bewirkt (Abbildung 2.9, B) [36].



**Abbildung 2.9: Prinzipien der Hochdruckhomogenisierung (A), des Ultra-Turrax™ (B) und der Ultraschallhomogenisierung (C) [37]**

Auch die Ultraschallhomogenisierung beruht auf dem Prinzip der Kavitation. Hierbei werden hochfrequente Ultraschallwellen in die Emulsion eingekoppelt, die kleine Kavitationsbläschen bilden, welche beim Zerplatzen die dispersen Tropfen zerkleinern (Abbildung 2.9, C). Abhängig von der Ultraschallamplitude und -dauer und der Tensidart und -menge kann die mittlere Tropfengröße und die Größenverteilung beeinflusst werden [38]. Die zur Herstellung einer Miniemulsion verwendeten Methoden folgen alle dem „Top-Down“ Prozess, in dem große Strukturen durch hohen Energieeintrag zerkleinert und homogenisiert werden. Dem gegenüber stehen Methoden der „Bottom-up“ Verfahren, bei denen einzelne Moleküle durch chemische und physikalische Vorgänge bis zu einer gewünschten Größe anwachsen und so die Partikel bilden [30].

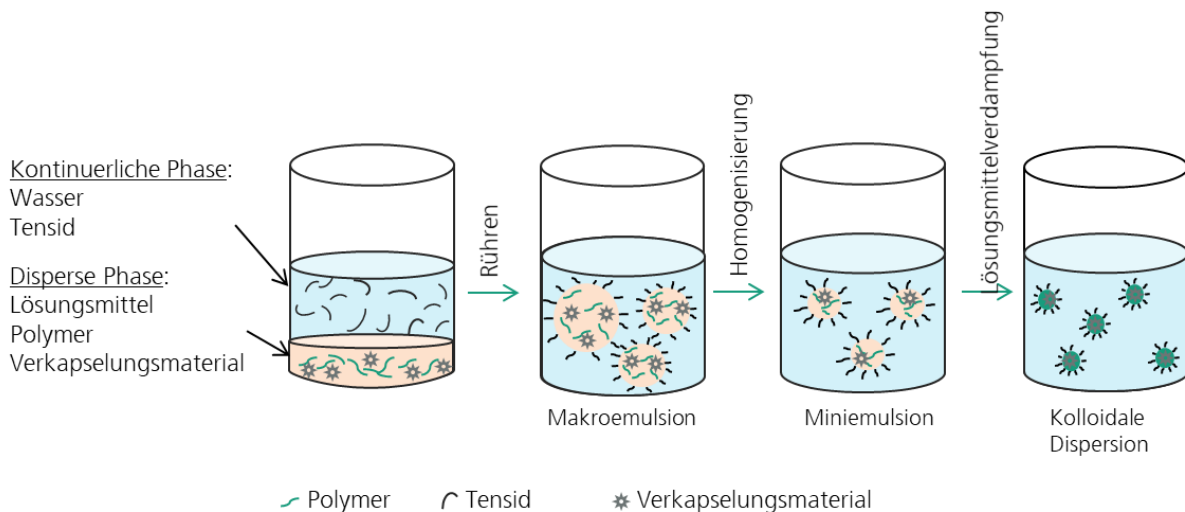
### 2.3.2 Nanopartikelsynthese in Emulsion im Batch

Um aus den Emulsionströpfchen solide Nanopartikel und -kapseln zu formen, sind weitere Verfahren notwendig. Dazu gehören unter anderem die Lösungsmittelverdampfungstechnik und die Grenzflächenpolymerisationstechnik. Beide Methoden wurden im Rahmen dieser Dissertation angewendet, um verschiedene Arten von Partikeln und Kapseln herzustellen. Mittels Grenzflächenpolymerisation wurde in direkter (O/W) Emulsion der Duftstoff Limonen in eine quervernetzte Polyurea- bzw. Polyurethanschale eingekapselt. In inverser (W/O) Emulsion wurden gelöste Salze in eine quervernetzte Dextranschale eingekapselt. Über direkte und inverse Emulsionen können sowohl organische als auch wässrige Substanzen verkapselt werden. Mittels Lösungsmittelverdampfung wurden hybride Ethylcellulose-/ Hydroxyapatit-Partikel hergestellt.

#### 2.3.2.1 Lösungsmittelverdampfung

Bei der Emulsions-/Lösungsmittelverdampfungstechnik wird ein hydrophobes Polymer in einem flüchtigen, organischen Lösungsmittel gelöst und in wässriger Phase emulgiert. Im Anschluss wird die flüchtige Phase abgedampft, wobei das Polymer in den Tropfen ausfällt, sobald die Löslichkeitsgrenze des Polymers in der organischen Phase überschritten wird und mit Tensid stabilisierte Nanopartikel bzw. -kapseln entstehen [39, 40]. Wird zusätzlich zu dem Polymer ein weiterer hydrophober Stoff – flüssig oder fest – in die ebenfalls hydrophobe organische Phase eingebracht, so wird dieser im Inneren des Partikels eingeschlossen. Bei der Verdampfung aus einer einfachen Emulsion werden hydrophobe Partikel in wässriger Umgebung stabilisiert,

vgl. Abbildung 2.10. Aus einer Doppemulsion heraus können über die Lösungsmittelverdampfung Polymerkapseln mit einem hydrophilen Kern im wässrigen Medium hergestellt werden. Hierzu wird eine wässrige Phase in einer organischen Phase mit gelöstem Polymer emulgiert und diese Emulsion wiederum in wässriger Phase emulgiert, sodass die organische Phase eine Hülle um die innere wässrige Phase bildet. Sobald die organische Phase verdampft, präzipitiert das Polymer und bildet eine Schale um den wässrigen Kern.



**Abbildung 2.10: Schema der Emulgierung/ Lösungsmittelverdampfung**

Parameter, die diesen Prozess beeinflussen sind die Polymerart und -konzentration, das Lösungsmittel, die Verdampfungsgeschwindigkeit, die über Temperatur und Vakuum kontrolliert werden kann und die Rührgeschwindigkeit während der Verdampfung. Die Tropfengröße wird hauptsächlich durch die Tensidart und -konzentration bestimmt. Durch die hohen Scherkräfte ist allerdings auch mit einer deutlichen Abnahme der Verkapselungseffizienz zu rechnen, da die Kapseln aufbrechen können und das verkapselte Material freisetzen [41]. Die Morphologie der Partikel wird maßgeblich durch die Polarität des Lösungsmittels und damit mit der Mischbarkeit mit Wasser beeinflusst. Ein eher polares Lösungsmittel wie Ethylacetat resultiert in einer rauerer Oberfläche der Nanopartikel als ein sehr unpolares Lösungsmittel wie Dichlormethan [42]. Die Verdampfungstemperatur wiederum kann Einfluss auf die Porenbildung und die Anordnung der zu verkapselnden Materialien zeigen. Bei sehr hoher Verdampfungstemperatur wird das Lösungsmittel schlagartig verdampft und das Polymer hat wenig Zeit, sich in energetisch optimierter Struktur anzuordnen. Es bilden sich also größere Poren, die die Wirkstofffreisetzung beeinflussen. Gleichzeitig hat das zu verkapselnde Material weniger Zeit an die Grenzfläche zu diffundieren und wird sehr gleichmäßig im Partikel verteilt.

Urban et al. nutzten diese Methodik zur Co-Verkapselung von superparamagnetischen Eisenoxid Nanopartikeln und einem fluoreszierenden Farbstoff in Polylaktid-Nanopartikel (PLA) und konnten so eine Verkapselungseffizienz von bis zu 92 % erreichen [43]. Chung et al. untersuchten den Einfluss des Lösungsmittelverdampfens und reduzierten Drucks auf die Bildung von Nanopartikeln. Sie zeigten eine veränderte Morphologie abhängig vom Luftdruck und dem Herstellungsprozess [44].

Die vorliegende Arbeit nutzt die beschriebene Methodik zur Herstellung von Ethylcellulose-Nanopartikeln zur Verkapselung von Hydroxyapatit Nanopartikeln. Die disperse Phase bestand zunächst aus Ethylcellulose und

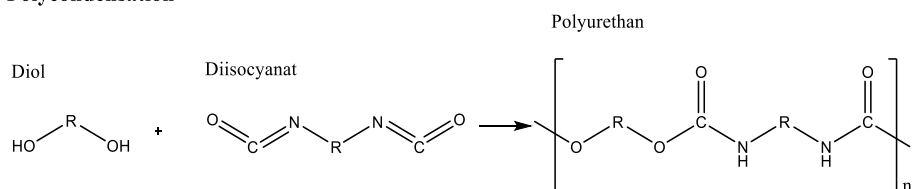
Hydroxyapatit Nanopartikeln, gelöst/ dispergiert in Chloroform, wobei Chloroform zur Nanopartikelpräzipitation abgedampft wurde.

### 2.3.2.2 Grenzflächenpolymerisation

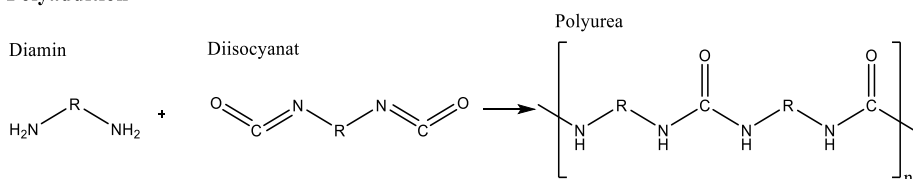
Die Emulsions-/Grenzflächenpolymerisationstechnik kann sowohl in direkter als auch inverser Emulsion angewandt werden. Hierbei wird die innere Phase, die ein Monomer enthält, in der äußeren Phase emulgiert. Anschließend wird der äußeren Phase ein zweites Monomer zugegeben. An der Grenzfläche der Phasen treffen die Monomere aufeinander und reagieren zu einem vernetzten Polymer, das weder in der inneren noch in der äußeren Phase löslich ist. Es bildet sich an der Phasengrenze eine Polymerhülle, die die beiden Phasen gegeneinander abtrennt und die innere Phase einkapselt.

Als Monomer in der organischen Phase kann beispielsweise Diisocyanat eingesetzt werden, das an der Grenzfläche mit Hydroxyl- oder Aminogruppen des Gegenspielers zu Polyurethan bzw. Polyurea reagiert. Die Polyaddition ist die Reaktion zwischen einer Isocyanatgruppe und einer Aminogruppe, wodurch Polyurea entsteht. Hierbei wird eine Doppelbindung des Isocyanats aufgebrochen und ein Wasserstoffatom der Aminogruppe umgelagert. Soll das Isocyanat mit Hydroxylgruppen reagieren und Polyurethan bilden, ist hierzu häufig Energieeintrag oder ein Katalysator nötig, da die Reaktivität mit OH-Gruppen deutlich geringer ist. Die Diisocyanat-Doppelbindung wird aufgebrochen und das Polymer, unter Abscheiden von Wasser als Nebenprodukt, gebildet. Die Reaktionen sind in Abbildung 2.11 dargestellt.

#### Polycondensation



#### Polyaddition



**Abbildung 2.11: Polykondensation & Polyaddition als Reaktionen der Grenzflächenpolymerisation**

Mittels Grenzflächenpolykondensation haben Torini et al. beispielsweise Polyurethan-Nanokapseln mit einer Größe von 200 nm synthetisiert und hinsichtlich des Tensides und mit einer osmotisch aktiven Substanz optimiert [45]. Rosenbauer et al. nutzten zur Synthese von Polyurea-Mikrokapseln neben einem aminhaltigen Monomer zusätzlich ein aminhaltiges Tensid, das kovalent in die Kapselschale eingebunden wurde und so die Permeabilität verringerte und die Stabilität erhöhte. Die Reaktion folgte dem Schema der Grenzflächenpolyaddition. Das Kapselinnere enthielt Magnetit-Nanopartikel und einen fluoreszierenden Farbstoff als hydrophile Modellsubstanzen [46].

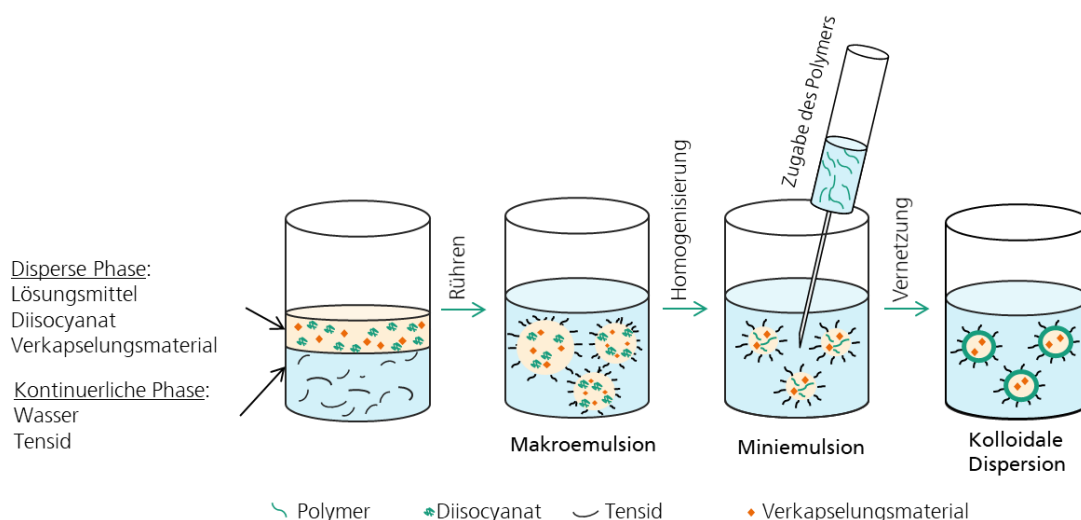
Isocyanatgruppen zeigen gegenüber funktionellen Gruppen verschieden starke Reaktionen. Die Reaktivität der Gruppen und die Strukturformeln sind in Tabelle 2.4 dargestellt:

**Tabelle 2.4: Relative Reaktivität eines Diisocyanates mit verschiedenen reaktiven Gruppen bei 25°C [47]**

Reaktionspartner	Strukturformel	Relative Reaktivität	Reaktivität
Primäres Amin	R-NH <sub>2</sub>	100.000	
Sekundäres Amin	RR-NH	20.000-50.000	
Aromatisches Amin	Aromat-NH <sub>2</sub>	200-300	
Primäres Hydroxid	R-CH <sub>2</sub> -OH	100	
H <sub>2</sub> O	H-O-H	100	
Sekundäres Hydroxid	RR-CH-OH	30	
Tertiäres Hydroxid	RRR-CH-OH	0.5	

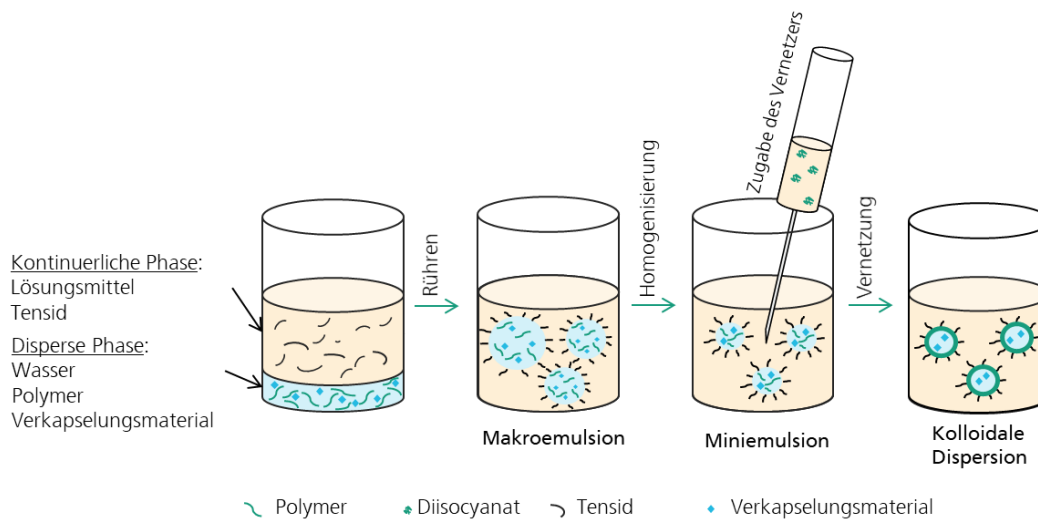
Die Tabelle zeigt, dass die höchste Reaktivität eines Diisocyanates mit Aminogruppen vorliegt, wobei ein primäres aliphatisches Amin die stärkste Reaktivität besitzt. Diese Reaktionen laufen ohne weiteren Energieeintrag ab. Dementgegen besitzen Hydroxylgruppen und auch Wasser eine deutlich geringere Reaktivität. Um diese Reaktion zu beschleunigen, wird dem System meist Energie in Form von Wärme zugeführt. Ein Katalysator kann die Selektivität der Reaktion mit OH- Gruppen deutlich erhöhen und so eine Reaktion mit Wasser vermeiden bzw. minimieren. In natürlichen Polymeren wie Proteinen liegt stets eine Mischung verschiedener reaktiver Gruppen vor. Die Reaktionen laufen teilweise gleichzeitig ab, wobei die Reaktionen mit höherer Reaktivität bevorzugt ablaufen.

In *direkter Emulsion* wird der Vernetzer (Diisocyanat) bereits zu Beginn in der organischen Phase gelöst und in der wässrigen Phase emulgiert. Anschließend wird ein gelöstes Polymer in die wässrige Phase gegeben, das an der Grenzfläche zu den Tropfen mit dem Vernetzer reagiert. Die Grenzflächenpolymerisation in direkter Emulsion (O/W) ist in Abbildung 2.12 dargestellt.



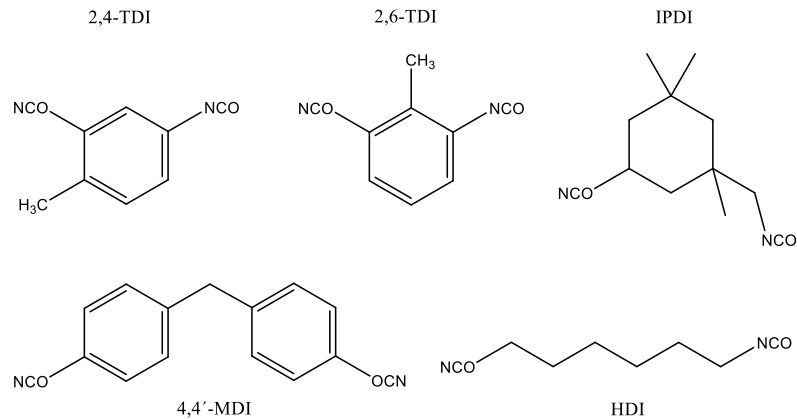
**Abbildung 2.12: Schema der Emulgierung/ Grenzflächenpolymerisation in direkter Emulsion**

In *inverser Emulsion* liegt das Polymer in der wässrigen Phase gelöst vor und wird in der organischen Phase emulgiert. Anschließend wird das Diisocyanat in die organische Phase gegeben und reagiert an der Grenzfläche zu den Tropfen mit dem Polymer, wie in Abbildung 2.13 dargestellt.



**Abbildung 2.13: Schema der Emulgierung/ Grenzflächenpolymerisation in inverser Emulsion**

Die Membranbildung an der Grenzfläche ist ein noch nicht vollständig verstandener Prozess. Zunächst bilden sich aus vielen Monomeren zur gleichen Zeit kurzkettige Oligomere, die in einer der Phasen löslich sind. Im Laufe der Reaktion können auch diese Oligomere über freie Isocyanate miteinander vernetzen und die Löslichkeit des Produktes verändern. Da die Reaktion auch weiterläuft nachdem sich bereits eine dünne Membran gebildet hat, wird davon ausgegangen, dass die Reaktion durch Diffusion der Moleküle weiter voranschreitet. Das Membranwachstum kann hierbei sowohl in Richtung der wässrigen als auch der organischen Phase stattfinden [48]. Als Monomere kommen verschiedene Moleküle mit reaktiven Gruppen zum Einsatz. Die wässrigen Monomere können hierbei sehr kleine aber auch hochmolekulare Moleküle sein, wie beispielsweise Ethylendiamin oder Cellulose-Derivate mit jeweils wenigstens zwei funktionellen Gruppen, um eine Quervernetzung über viele Moleküle zu erreichen. Gleiches gilt für die Isocyanate. Die Reaktivität der Di- oder Polyisocyanate hängt von deren strukturellen Aufbau ab. Im Fall eines Diisocyanates wird die Reaktivität der ersten Isocyanatgruppe durch Anwesenheit der zweiten Isocyanatgruppe erhöht. Bei aromatischen Diisocyanaten spielt weiterhin die Substitution des Aromaten eine wichtige Rolle. Ortho-substituierte Moleküle sind weniger reaktiv als deren para-substituierten Analoge [49]. Polyisocyanate oder Oligoisocyanate sind größere Moleküle mit mehr als zwei funktionellen Gruppen und ermöglichen einen höheren Verzweigungsgrad zwischen den einzelnen Molekülen, wohingegen Diisocyanate zu langen Polymerketten wachsen [50]. Da sich die Isocyanate in Löslichkeit und Reaktivität unterscheiden, sind diese nicht beliebig gegeneinander austauschbar. Einige häufig verwendete Diisocyanate sind in Abbildung 2.14 dargestellt.



**Abbildung 2.14: Chemische Strukturen häufig verwendeter Diisocyanate**

Eine weitere Methode, die mit einer Emulsion bzw. Miniemulsion kombiniert werden kann, ist beispielsweise die Nano-Fällung, bei der ein Polymer in einem Lösungsmittel gelöst wird und in einem zweiten mit dem Lösungsmittel mischbaren Lösungsmittel nicht mehr löslich ist und als Folge dessen präzipitiert [51, 52]. Auch die Emulsionspolymerisation, bei der Monomer-Tröpfchen in wässriger Phase emulgiert werden und anschließend über die Zugabe eines Initiators vollständig polymerisieren [53] kann mit der Miniemulsionstechnik kombiniert werden.

## 2.4 Mikroreaktionstechnik

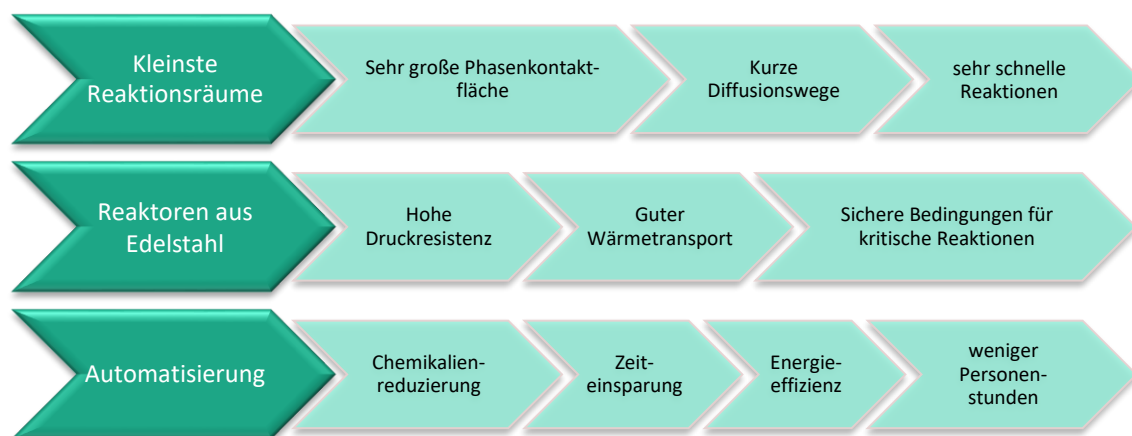
Die Mikroreaktionstechnik umfasst alle chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge, die in mikrostrukturierten Bauteilen üblicherweise in Gasen oder Flüssigkeiten ablaufen. Diese Prozesse umfassen unter anderem chemische Reaktionen, Stofftransport, Mischen und Phasentrennung, Wärmeübertragung und Druckresistenz.

Die Abgrenzung der Mikroreaktionstechnik zur klassischen Batch-Synthese liegt im Wesentlichen im Reaktionsvolumen und -ablauf. Während im Batchverfahren die zu Beginn eingesetzten Stoffmengen über die Zeit abreaktieren und so das Reaktionsprodukt limitieren, werden über den Einsatz von mikrostrukturierten Bauteilen und Kapillaren als Reaktionsgefäße immer neue Edukte nachgeliefert, die die Reaktion aufrechterhalten und so das Reaktionsvolumen deutlich erhöhen. Der Reaktionsfortschritt lässt sich äquivalent zur Position des mikrofluidischen Systems betrachten. Zu Beginn ist der Anteil der Edukte sehr hoch, dieser reagiert kontinuierlich über die Reaktionsschleifen ab und der Anteil des Produktes steigt. Am Ende der Reaktionsschleife liegt das fertige (gereifte) Produkt vor.

Mikrostrukturierte Bauteile werden über deren inneren Durchmesser und die Größe der strukturierten Teile charakterisiert, die definitionsgemäß < 1 mm sind und oftmals bis auf wenige Mikrometer reduziert werden können. Die Mikroverfahrenstechnik im chemischen und pharmazeutischen Umfeld nutzt hauptsächlich kleine Kapillaren und Mikromischer, um Reaktionen im Fluss ablaufen zu lassen. Flussraten, die über Mikropumpen gesteuert werden, bestimmen die Verweilzeit der Flüssigkeiten in den mikrostrukturierten Bauteilen.

Durch die Mikrostrukturierung der Kanäle und sehr kleine Reaktionsräume wird ein sehr hohes Oberflächen-/Volumenverhältnis geschaffen, das eine sehr schnelle Durchmischung der Edukte und eine verringerte Reaktionszeit ermöglicht. Die Durchmischung läuft dabei über die Diffusion der gelösten Moleküle zwischen den Phasen ab, die durch die sehr große Kontaktfläche der Flüssigkeiten deutlich beschleunigt wird. Durch die effiziente Durchmischung wird eine verringerte Reaktionszeit gewonnen, was vor allem eine wichtige Rolle bei hoch reaktiven, giftigen oder sehr empfindlichen Stoffe spielt. Durch die minimierte Reaktionszeit ist davon auszugehen, dass diese Stoffe nahezu keine Zeit haben, zu oxidieren oder unerwünschte Nebenreaktionen einzugehen. Zusätzlich bieten die mikrostrukturierten Bauteile einen sehr guten Wärmetransport, was eine effiziente Kühlung oder Erwärmung des ganzen Systems ermöglicht und damit wiederum Reaktionen beschleunigen oder hemmen kann. Nicht zuletzt können durch die sehr hohe Druckbeständigkeit der Bauteile selbst druckkritische Reaktionen unter sicheren Bedingungen durchgeführt werden.

Da all diese Prozesse sehr schnell ablaufen, eignet sich die Mikroreaktionstechnik zum Screening verschiedener Prozessparameter, was die Optimierung solcher Systeme im Laboralltag stark vereinfacht. Die Optimierungsfaktoren umfassen unter anderem den chemischen Umsatz, die Selektivität der Reaktionen und die Möglichkeit, kritische Reaktionen durchzuführen, die für Batch-Verfahren ungeeignet sind [54]. Die Vorteile der Mikroreaktionstechnik sind in Abbildung 2.15 zusammengefasst:



**Abbildung 2.15: Vorteile der Mikroreaktionstechnik**

Chemische Reaktionen im kontinuierlichen Fluss sind außerdem durch den Einsatz verschiedener Sensoren und Sicherheitssysteme, integrierte Analytik und Aufarbeitung vollständig automatisierbar, was einen sehr robusten und reproduzierbaren Prozess garantiert.

Durch den sehr geringen Kanalquerschnitt bestimmen die Flussrate und die physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten, ob diese laminar oder turbulent transportiert werden. Um eine gute Kontrolle über die Reaktion zu gewährleisten und einen reproduzierbaren Prozess zu entwickeln, ist der laminare Fluss unumgänglich. Im laminaren Fluss treffen die Flüssigkeitsströme aufeinander, ohne Verwirbelungen in den Kapillaren zu bilden, sodass der Stoffaustausch nur über Diffusion erfolgen kann.

Die Art des Flusses in den Kapillaren wird über die dimensionslose Reynoldszahl ( $Re$ ) bestimmt. Julius Rotta hat 1956 publiziert, dass der fließende Bereich um etwa 2300 die Strömungsart in großen Kanälen definiert. Die Reynoldszahl beschreibt den Zusammenhang zwischen Trägheitskräften und Reibungskräften der Flüssigkeiten. Geringere Werte entsprechen einer laminaren Strömung, höhere Werte einer turbulenten Strömung [55]. Für Mikrokanäle liegt der Umschlagsbereich der Strömungsart bereits bei Werten von 200-700 und sinkt mit kleinerem Kanaldurchmesser [56]. Der angegebene Wert stellt allerdings keine fixe Grenze dar, sondern eher einen Bereich, in dem die Flüsse ineinander übergehen. Die Berechnung erfolgt nach Gl. 10:

$$Re = \frac{\rho * v * d}{\eta} = \frac{v * d}{\nu}$$

$\rho$	Dichte	<b>Gl. 10</b>
$v$	Strömungsgeschwindigkeit	
$d$	Länge der Einheit	
$\eta$	Dynamische Viskosität	
$\nu$	Kinematische Viskosität	

Hierbei gilt, dass die Reynoldszahl bei steigender Viskosität sinkt, aber mit der Dichte des Mediums, der Kanallänge und der Strömungsgeschwindigkeit steigt. Die Reynoldszahl wird für gewöhnlich nicht zur Charakterisierung von Batch-Anwendungen verwendet, da die Viskosität im Vergleich zu den Trägheitskräften eine verschwindend geringe Rolle einnimmt. Hier herrschen zumeist turbulente Strömungen vor. Im mikrofluidischen System ist die Kanalbreite (äquivalent zur Größe des Reaktors im Batch) minimiert, wodurch die Viskosität der Flüssigkeiten die Reynoldszahl beeinflusst und vorwiegend laminare Strömungen auftreten.

Ein weiteres Merkmal von Mikrokanälen ist das veränderte Fließprofil. Während in Leitungen mit großem Durchmesser ein parabolisches Fließprofil beobachtet werden kann, wird dieses mit sinkendem Durchmesser immer flacher. Das parabolische Fließprofil wird durch Reibungskräfte an der Kanalwand verursacht, die den Flüssigkeitsstrom abbremsen. Diese Kräfte nehmen zum Kanalzentrum immer weiter ab, wodurch die Fließgeschwindigkeit im Zentrum des Kanals ihr Maximum erreicht. Aus dieser Geschwindigkeitsverteilung resultieren Unterschiede in der Verweilzeit der Flüssigkeiten, die wiederum Einfluss auf die Durchmischung und Reaktion der Komponenten haben. Das abflachende Profil in den Mikrostrukturen wird als Pfropfenströmung (plug flow) bezeichnet. Hierbei reichen die Reibungskräfte von allen Seiten vollständig zum Kapillarzentrum, sodass die Scherkräfte und die Fließgeschwindigkeit über den gesamten Kanalquerschnitt gleich groß und die Flüssigkeitsströme besser kontrollierbar sind [57].

Die Strömungseigenschaften im mikrofluidischen System zeigen deutliche Unterschiede zu denen in makroskopischen Systemen und gewähren durch die gute Kontrollierbarkeit auch eine hohe Reproduzierbarkeit der Resultate. Aufgrund der kleinen internen Volumina dieser Systeme ist allerdings auch der Umsatz beschränkt und erlaubt zunächst keine Produktion in industriellem Maßstab. Eine Veränderung der Durchmesser der mikrostrukturierten Bauteile würde stets zu einer Veränderung der Produkteigenschaften führen. Daher muss für jedes System individuell bestimmt werden, ob ein klassisches Scale-Up oder das Numbering-Up zu gleichbleibenden Produkteigenschaften bei höherem Umsatz dient. Beim Scale-Up würden unter anderem die Kanäle entsprechend steigender Flussraten vergrößert werden, wodurch die laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergehen und die Verweilzeiten im parabolischen Fließprofil verändern

würde. Beim Numbering Up bleiben die mikrostrukturierten Bauteile unverändert und werden vielfach parallel zueinander betrieben. So kann jeder Mikromischer individuell den maximalen Umsatz erzielen und in Summe einen industrierelevanten Umsatz generieren. Weiterhin bietet das Numbering Up den Vorteil, dass einzelne Mischer unabhängig vom Gesamtsystem ausgetauscht werden können, sollten einzelne Elemente fehlerhaft arbeiten. Letztendlich entfallen zeit- und kostenintensive Studien zum Scale-Up, da der etablierte Prozess unverändert weitergeführt werden kann [58].

Die aufgeführten Eigenschaften und Vorteile der mikrostrukturierten Bauteile gegenüber klassischen Batch-Verfahren machen diese sehr interessant für industrielle Anwendungen und stehen daher bereits seit einigen Jahren im Fokus der Forschung. Auch viele alltägliche Produkte und Anwendungen sind durch Mikrostrukturierung geprägt oder gar erst durch diese möglich.

#### **2.4.1 Entwicklung & Alltag**

Mikro- oder Nanostrukturierte Materialien und Produkte sind nicht nur in einem abgegrenzten Anwendungsfeld zu finden, sondern erstrecken sich über ein breites Produktspektrum. Eine bedeutende Rolle spielt die Mikrotechnik und Mikroverfahrenstechnik in der Automobilindustrie. Es liegen mittlerweile mehr als 30 separate Mikrosysteme vor, die das Autofahren angenehmer und sicherer gestalten: Beschleunigungssensoren als Auslöser für den Airbag oder Schlupfsensoren zum Aktivieren des Antiblockiersystems gehören zur Standardausstattung eines Neuwagens. Licht- und Regensensoren in Kombination regeln die Einstellungen der Scheinwerfer bei verschiedenen Wetterlagen, Kohlenmonoxid-Sensoren messen die Umgebungsluft außerhalb des Fahrzeuges und steuern so das Belüftungssystem. Mikro-Radar- und Ultraschallsensoren ermitteln das Verkehrsaufkommen und regeln so den Abstand zu vorausfahrenden Fahrzeugen, etc. Die Mikroverfahrenstechnik beschränkt sich allerdings nicht auf den Einsatz als Sensoren. Auch kratzfeste Lacke sind auf extrem dicht gepackte und harte Lackschichten, basierend auf Nanostrukturen, zurückzuführen. Der bekannte Lotus-Effekt, bei dem Wassertropfen von einer beschichteten Fläche abperlen, als würden sie diese nicht berühren, beruht auf Nanostrukturierung. Diese kann eine Oberfläche durch Nano-Beschichtung superhydrophobisieren, sodass Wasser keine Chance hat, die Oberfläche zu benetzen. Einsatzfelder sind beispielsweise Flugzeug-Turbinen, die durch Wasserbenetzung im Winter einfrieren und enteist werden müssen, oder selbstreinigende Oberflächen, etwa im Bad.

Neben den mikrostrukturierten Oberflächen erfüllen auch ungebundene Mikro- und Nanopartikel verschiedenste Aufgaben im täglichen Leben, wie in Kapitel 2.5.1 ausführlich beschrieben wird. Voraussetzung für jede Anwendung ist die Verfügbarkeit der Partikel in gleichbleibender Qualität und in hoher Quantität. Diese Voraussetzung wird durch den Einsatz von Mikroreaktionstechnik gewährleistet. Gerade für die Synthese von Nano- und Mikropartikeln im Fluss stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die auf Droplet-generierten Systemen beruhen.

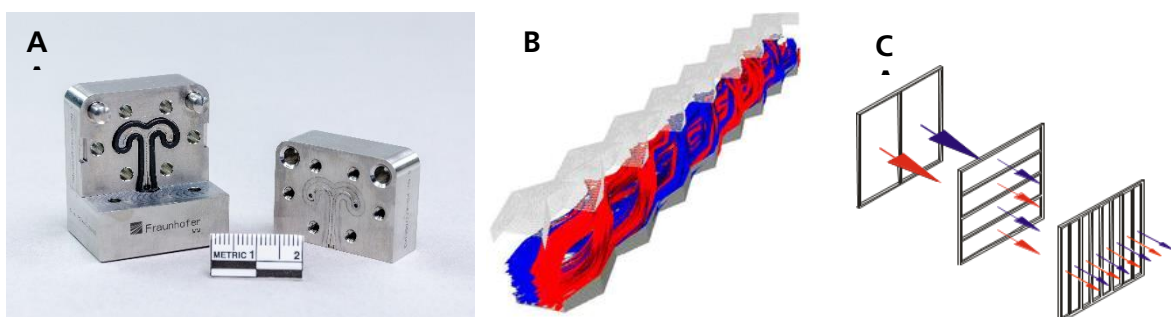
## 2.4.2 Mikromischer

Zur effektiven Durchmischung homogener und heterogener Flüssigkeiten in der Mikrofluidik kommen verschiedene Mikromischer zum Einsatz. Diese werden unterteilt in aktive Mikromischer, bei denen die Mischung durch externen Energieeintrag realisiert wird (Bsp. Ultraschall) und passive Mikromischer, bei denen eine Durchmischung nur auf Basis der mikrostrukturierten Oberfläche und molekularen Diffusion erfolgt. Zu den passiven Mikromischern zählen unter anderem Y- und T-Stücke, Multilaminationsmischer, *Split- and Recombine* Mischer, Chaotische-, Jet colliding- und Rezirkulationsmischer.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Mischeinheiten zählen zu den passiven Mikromischern und wurden am Fraunhofer Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme (IMM) in Mainz (früher Institut für Mikrotechnik Mainz) entwickelt und optimiert. Neben den Mikromischern CPMM (*Caterpillar micro mixer*) und SIMM (*Slit Interdigital micro mixer*) wurde auch der Fallfilmmikroreaktor (FFMR) zur Verdampfung von Lösungsmitteln verwendet und ebenfalls in den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben. Zusätzlich zu den passiven Mikromischern kommt eine Ultraschalldurchflusszelle zum Einsatz, die als aktiver Mikromischer funktioniert und den Eintrag der Scherkräfte in das mikrofluidische System erhöht.

### 2.4.2.1 Split and Recombine Mikromischer

Die Funktionsweise des Raupenmischers oder CPMM (*Caterpillar micro mixer*) beruht auf dem Prinzip *Split and Recombine* (Trennen und Wiedervereinen, SaR). Hierbei werden zwei Flüssigkeitsströme zunächst im Mischer laminar zusammengeführt und durch die geometrische Struktur senkrecht zum Mischprofil wiederaufgetrennt, innerhalb des Mixers um 90° gedreht und mit dem Partnerfluss wiedervereint, wie in Abbildung 2.16 dargestellt ist [59]. Dieses Prinzip kann über beliebig viele Stufen wiederholt werden. Jede einzelne Stufe verdoppelt die Oberfläche der beiden Flüssigkeiten und halbiert den Diffusionsweg [60].



**Abbildung 2.16: Aufbau und Prinzip eines SaR Mikromischers; A: Foto des Mischergehäuses aus Edelstahl, B & C Funktionsprinzip des Mikromischers**

Praktisch realisierbar sind Kanalstrukturen bis 300 µm Innendurchmesser und größer. Da die Strukturen einen relativ großen Durchmesser besitzen und keine kritische Engstelle, eignet sich der CPMM auch für viskose Flüssigkeiten und für den Transport von Nanopartikeln. Der dargestellte Raupenmischer existiert in vielen verschiedenen Abwandlungen und wird häufig zur chemischen Synthese in homogenen und heterogenen

Systemen eingesetzt. Die folgenden Beispiele stammen aus wissenschaftlichen Publikationen und demonstrieren die vielseitige Einsetzbarkeit des CPMM.

Kulkarni et al. nutzten den CPMM als passives Mischelement zur direkten und kontinuierlichen Nitrierung von Benzaldehyd [61]. Sie stellten fest, dass der CPMM gegenüber einem einfachen T-Mischer eine deutlich bessere Durchmischung zweier Lösungen erzeugt und so eine effektivere Reaktion gewährleistet. Im Vergleich zu den entsprechenden Batch-Experimenten konnte eine höhere Selektivität und eine deutliche Beschleunigung der Reaktion aufgrund der besseren Durchmischung erreicht werden. Kulkarni et al. stellten die These auf, dass die Reaktion, die im Batch etwa 30 Minuten zur vollständigen Umsetzung benötigt durch Anpassen des Reaktordesigns vollständig innerhalb des Mikroreaktors ablaufen kann und keine weitere Verweilzeitstrecke benötigt.

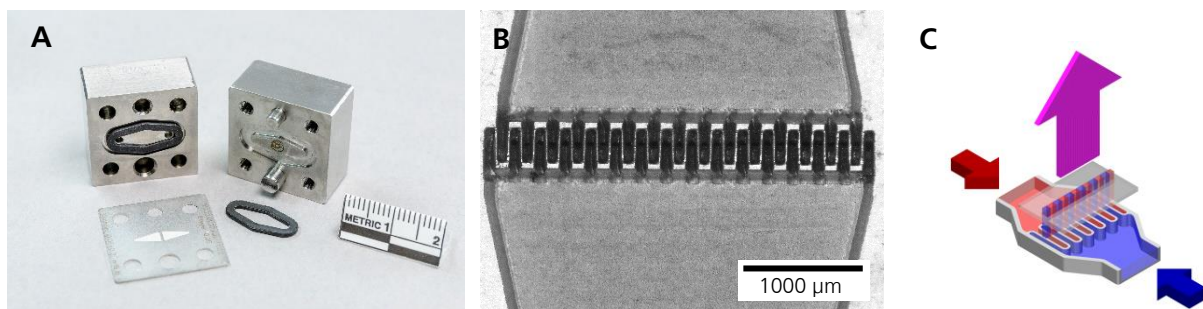
Baki et al. setzten den CPMM als Mischelement zur Synthese von superparamagnetischen Eisenoxid Nanopartikeln ein und konnten so allein aufgrund der Prozessparameter und den effizienten Mischeigenschaften des Mixers verschiedene Größen und Morphologien der Partikel erreichen [62]. Bezogen auf den Einsatz als Magnetic Particle Imaging (MPI) -Tracer spielen die Größe und die superparamagnetischen Eigenschaften der Partikel eine wichtige Rolle und können in einem kontinuierlichen System reproduzierbar hergestellt werden. Weiterhin entwickelten Bleul et al. ein kontinuierliches Verfahren mit dem CPMM zur Synthese von Polymersomen, die gleichzeitig Eisenoxid-Nanopartikel und ein Zytostatikum enthielten und deren Oberfläche durch ein krebssaffines Peptid modifiziert wurde [63]. Der Einsatz des CPMM ermöglichte in diesem Fall die Verkapselung der hydrophob stabilisierten Eisenoxid-Nanopartikel in die Polymersomen-Hülle, welche in einem langsameren Mischverfahren in Kontakt mit Wasser sehr schnell ausfallen würden. Außerdem kann der Umsatz des Verfahrens im Vergleich zum Batch deutlich gesteigert und durch Numbering Up skaliert werden. Insgesamt wird der Einsatz des CPMM (und der allgemeine Einsatz von Mikromischern) als wichtiger Schritt von der Grundlagenforschung zur personalisierten Medizin beschrieben und so die Wichtigkeit dieser Technologie für künftige Entwicklungsfragen hervorgehoben.

Der CPMM eignet sich außerdem zur Herstellung und Verarbeitung von flüssigen Heterophasensystemen. Sprogies et al. untersuchten beispielsweise verschiedene Mischprinzipien auf deren Emulgierungseffizienz und die damit verbundene Extraktion von Iod aus Hexan in Wasser ohne den Einsatz von Tensiden [64]. Es wurde festgestellt, dass ein einfacher T-Mischer keine ausreichende Durchmischung lieferte und die Extraktion von Iod unzureichend ablief. Weiter zeigte der Interdigitalmischer eine deutliche Verbesserung der Extraktion auf Basis einer effektiveren Durchmischung und sowohl der *Nozzle*-Mischer als auch der *Split and Recombine* Mischer zeigten die beste Performance. Es konnte anhand der Extraktionseffizienz bei verschiedenen Flussraten gezeigt werden, dass ab einer spezifischen Flussrate keine weitere Verbesserung der Extraktion erreicht werden konnte, was jeweils bei etwa 750 mL/h zu beobachten war.

Der CPMM wurde in der vorliegenden Doktorarbeit zur Emulgierung von gelöster Ethylcellulose mit dispergierten Nanopartikeln in wässriger Phase genutzt.

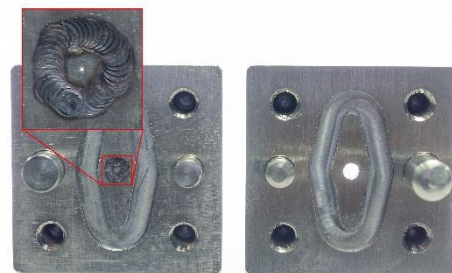
### 2.4.2.2 Schlitz Interdigital Mikromischer

Der SIMM (*Slit Interdigital micro mixer*) nutzt das Prinzip der *Multilamination* und generiert so eine effektive Mischung bei niedrigen Flussraten. Hierbei werden die einzelnen Flüsse in den Mikromischer eingeleitet und über die kammartige Mischeinheit in viel kleine, separate Flüsse getrennt. Die zu mischenden Flüssigkeiten fließen durch gegensätzlich ausgerichtete Strukturen, die wie ein Kamm ineinandergreifen. Die aufgetrennten Flüssigkeiten kommen alternierend zusammen und jeder Flüssigkeitsstrom besitzt eine eigene Oberfläche, wodurch die Diffusionsstrecken innerhalb der Flüssigkeiten minimiert und die Reaktivität chemischer Vorgänge deutlich erhöht werden kann. Zusätzlich zu der Oberflächenvergrößerung durch die einzelnen Strömungslamellen werden diese unmittelbar nach der Mischereinheit am Mischerauslass geometrisch fokussiert, wodurch eine weitere Reduktion der Diffusionswege bewirkt wird. Der Durchmesser des Auslasses spielt wiederum eine wichtige Rolle. Es konnte beobachtet werden, dass durch eine Reduktion des Austrittskanaldurchmessers eine effektivere Emulgierung bei niedrigen Flussraten erreicht werden konnte, was zeigt, dass an dieser Stelle starke Scherkräfte auf die Emulsion wirken und die gebildeten Tropfengrößen reduzieren können.



**Abbildung 2.17: Aufbau und Prinzip eines SIMM Mikromischer; A: Foto des Mischergehäuses aus Edelstahl, B: Foto des Inlays mit der Mischstruktur, C: Funktionsprinzip**

Der abgebildete SIMM Mikromischer (Abbildung 2.17) spaltet jeden Flüssigkeitsstrom in 15 bzw. 16 einzelne Ströme auf, wobei jeder einzelne Kanal eine Breite von 30 µm und eine Länge von 200 µm besitzt. Die kritische Stelle dieser Einheit liegt in den sehr engen Kanalstrukturen, die anfällig für Präzipitationen und dispergierte Partikel bzw. Agglomerate sind, daher eignet sich der Mikromischer hauptsächlich für niedrig viskose Flüssigkeiten ohne dispergierte Feststoffe und sowohl für homogene als auch heterogene Systeme.



**Abbildung 2.18: Probenauslass des SIMM Mikromischer mit modifiziertem Durchmesser (50 µm) und Standard Auslass (1,3 mm)**

Der SIMM Mikromischer wurde bereits intensiv untersucht und findet vielfach Anwendung in der chemischen Reaktionsführung. Um jede Reaktion individuell zu gestalten, wurden modifizierte Versionen des SIMM entwickelt, die eine noch genauere Reaktionsführung erlauben. So wurde beispielsweise der Probenauslass, der in der Standardausführung 1,3 mm beträgt, auf einen Durchmesser von 50  $\mu\text{m}$  reduziert (vgl. Abbildung 2.18), was den Eintrag der Scherkräfte in das System deutlich erhöht. So können in einem Heterophasensystem noch kleinere Tropfen generiert werden. Im Folgenden werden einige Beispiele aus wissenschaftlichen Publikationen aufgeführt, die den SIMM Mikromischer zur Synthese von Block-Copolymeren und verschiedenen Nanopartikelsynthesen eingesetzt haben.

Den Einfluss der Mischgeometrie haben Rosenfeld et al. mittels kontinuierlicher Synthese von Block-Copolymeren untersucht [65]. Hierzu wurden verschiedene SIMM mit unterschiedlicher Kanalanzahl und -breite, Dicke der strukturierten Elemente und Größe des Mischerausgangs anhand der verschiedener Parameter der Polymercharakteristika analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Polymerisation der Edukte grundsätzlich stattfindet, die Geometrie der Mischer allerdings die Größe und die Größenverteilung der resultierenden Co-Polymere beeinflusst. Gleiches haben Ehrfeld et al. bei einer Untersuchung des Einflusses verschiedener Kanalbreiten auf die Durchmischung diskutiert [66].

Gutierrez et al. synthetisierten Silika-Nanopartikel nach dem Stöber Prinzip zunächst in einem Batch-Prozess und überführten die Reaktion anschließend in einen kontinuierlichen Prozess unter der Verwendung eines SIMM [67]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktionseffizienz im Mikroreaktor dem Batch-Verfahren überlegen ist. Die Reaktion benötigt nur ca. 30% der Reaktionszeit und ergibt Nanopartikel mit einer geringeren Polydispersität. Außerdem wurde gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit des Prozesses deutlich erhöht wurde. Die Ergebnisse wurden hauptsächlich auf die sehr gute Durchmischung der Edukte im Mikromischer zurückgeführt, aber auch darauf, dass die eingesetzten Lösungsmittel (Ethanol, Methanol) durch die geschlossene Reaktionsführung nicht verdampfen können, was letztendlich die Konzentration der Edukte in Lösung verändern und eine lokale Temperaturschwankung aufgrund der Verdampfungskühle bewirken würde.

Wie bereits beschrieben (siehe Kapitel 2.4.2.1), wurde der CPMM von Bleul et. al zur Herstellung von Polymersomen im kontinuierlichen Prozess verwendet. Thiermann et al. untersuchten zusätzlich zu den Daten des CPMM zwei verschiedene Mikromischer, die das Prinzip der Multilamination ausnutzten [68]. Es wurde festgestellt, dass ein SIMM mit insgesamt 15 bzw. 16 Lamellen pro Volumenstrom sehr ähnliche Polymersome bildet wie der CPMM. Dagegen bildet ein SIMM mit mehr Lamellen (*SFIMM*, *superfocus interdigital micro mixer*) größere Strukturen bei gleicher Flussrate, da hier ein höheres internes Volumen vorliegt und die Polymersome mehr Zeit haben zu größeren Strukturen anzuwachsen. Durch das größere interne Volumen und die höhere Anzahl an Kanälen kann allerdings auch der Durchsatz deutlich erhöht werden, was wiederum die Scherkräfte erhöht und zu kleineren Polymersomen führt.

Der SIMM Mikromischer wurde bereits erfolgreich für eine O/W Emulgierung und nachfolgende Quervernetzung von quervernetzten Gelatine-Mikrokapseln in einem kontinuierlichen Prozess eingesetzt [69]. Es wurde der Zusammenhang zwischen Flussraten, Phasenzusammensetzung und Konzentration der

Ausgangslösungen untersucht und festgestellt, dass die engste Größenverteilung der Kapseln bei Gesamtflussraten  $> 10 \text{ mL/min}$  und einem Phasenverhältnis O/W von 1:10 erreicht wird, was darauf hindeutet, dass die Kapselhomogenität mit steigenden Scherkräfte zunimmt.

In der vorliegenden Dissertation wurde mittels SIMM einerseits eine direkte O/W-Emulsion von essentiellen Ölen in wässriger Phase hergestellt und andererseits eine inverse W/O-Emulsion von gelöstem Dextran in organischer Phase erzeugt. Beide Emulsionstypen wurden weiterhin durch eine Ultraschallflusszelle (vgl. 2.4.3) homogenisiert und über Grenzflächenpolymerisation (vgl. 2.3.2.2) zu Kapselstrukturen aus Polyurea bzw. Polyurethan quervernetzt.

Es wird deutlich, dass beide Mikromischer, CPMM und SIMM, für jeweils spezifische Anwendungsfragen geeignet sind. Die direkten Unterschiede und Gemeinsamkeiten der beiden Mikromischer werden im folgenden Unterkapitel gegenübergestellt und diskutiert.

### 2.4.2.3 Vergleich der verwendeten Mikromischer

Kralisch untersuchte die vorgestellten Mikromischer SIMM und CPMM anhand einer Simulation der Mischeffizienz zur Polymerisation von Styrol im kontinuierlichen Fluss und analysierte experimentelle Daten zur Verteilung des Molekulargewichtes [70, 71]. Die Studie zeigt einen vernachlässigbar kleinen Unterschied der Mischeffizienz (95 %) der Edukte, die eine homogene Phase bildeten, zwischen SIMM (15/16 Kanäle á 30 x 200  $\mu\text{m}$ ) und CPMM-300 (12 Einheiten mit 300  $\mu\text{m}$  Kanalweite). Der CPMM mit 600  $\mu\text{m}$  Kanalweite benötigte 10-fach mehr Zeit, um die gleiche Mischeffizienz zu erreichen und der CPMM mit 1200  $\mu\text{m}$  Kanalweite zeigt praktisch keinen Unterschied zu einem Y-Mischer in den verwendeten Flussraten und Mischungsverhältnissen. Um mit größeren Mischstrukturen des CPMM gute Emulgierungseigenschaften zu erhalten, werden demnach sehr viel höhere Flussraten benötigt, was wiederum gute Voraussetzungen für ein Up Scaling der Systeme mit CPMM erlaubt. Tabelle 2.5 zeigt evaluierte Flussratenregime, bei denen eine effiziente Durchmischung der Lösungen durch die jeweiligen Mikromischer gegeben ist.

**Tabelle 2.5: Flussraten der verschiedenen Mikromischer, um eine gute Mischeffizienz zu erreichen [13, 72]**

Mischer	Geeignete Flussraten
SIMM	0,6 mL/min - 42 mL/min
CPMM_300	8 mL/min - 67 mL/min
CPMM_600	33 mL/min - 667 mL/min
CPMM_1200	67 mL/min - 1,3 L/min

Es ist festzuhalten, dass die beschriebenen Mikromischer SIMM und CPMM\_300, welche beide am Fraunhofer IMM in Mainz entwickelt und gefertigt wurden, beide in niedrigen Flussegmenten eine gute Mischeffizienz zeigen. Der SIMM ist dabei noch einmal für eine sehr viel kleinere Flussrate von 0,6 mL/min geeignet, während

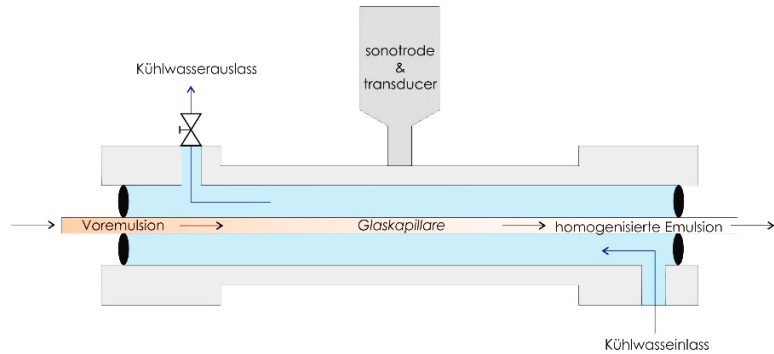
beim CPMM\_300 ab einer Flussrate von 8 mL/min mit einer guten Durchmischung zu rechnen ist. Die Auswahl des Mikromischers beruht neben den Flussraten auch maßgeblich auf den physikalischen Eigenschaften der Edukte. Sollten solide Nanopartikel oder ein Stoff transportiert werden, der sehr schnell ausfallen kann, eignet sich der CPMM aufgrund seines größeren Kanalquerschnittes besser als Mischeinheit. Für kleinere Flussraten, insbesondere bei der Herstellung einer Emulsion, eignet sich der SIMM besser.

Im Hinblick auf das Erhöhen des Umsatzes für industrielle Maßstäbe gibt es bereits mehrere Varianten des CPMM, die einen größeren Kanalquerschnitt bis zu 1200 µm besitzen und einen Vielfach höheren Umsatz durch klassisches Scale-Up erlauben. Im Falle des SIMM bietet sich aufgrund der Komplexität des Herstellungsprozesses eher ein Numbering Up an, um den Durchsatz durch Parallelisierung mehrerer Mischer zu erhöhen. Abhängig von den eingesetzten Chemikalien und Flussraten, werden über den Mikromischer Tropfen mit einer Größe bis minimal 10 - 20 µm nach Optimierung der Phasenzusammensetzung und der Flussraten erreicht. Zur weiteren Verringerung der Tropfengröße müssen aktive Mischer eingesetzt werden, die ebenfalls für die Integration in mikrofluidische Systeme geeignet sind, wie bspw. die Ultraschalldurchflussszelle, die im Anschluss näher beschrieben wird.

### **2.4.3 Ultraschalldurchflussszelle**

In der vorliegenden Arbeit wird die Voremulsion, die über einen SIMM oder CPMM hergestellt wurde, stets mittels einer Ultraschalldurchflussszelle homogenisiert. Hierzu wird die Voremulsion durch eine Glaskapillare gepumpt, die von einem unter Druck stehenden Kühlwasserkreislauf (7 bar) ummantelt wird. Der Ultraschall wird extern in einer Sonotrode erzeugt und indirekt über das Kühlwasser in die Emulsion eingekoppelt. Die Voremulsion wird mit steigender Verweildauer in der Flusszelle immer weiter homogenisiert, bis sie schließlich die Flusszelle wieder verlässt und weiterverarbeitet werden kann. Durch die indirekte Kopplung entsteht zwar ein Energieverlust, allerdings eignet sich dieses System sowohl für sehr giftige Stoffe als auch für Pharmaanwendungen, da der Prozess vollständig von der Umgebung abgeschirmt und unter sterilen Bedingungen durchführbar ist [73].

Die dargestellte Flusszelle stammt von der Firma Hielscher Ultrasonics GmbH (Modell UIS250MFC, 250 W, 24 kHz, Amplitude 20 - 100 %) und wurde für den Homogenisierungsprozess nach der Voremulgierung in einem Mikromischer angewendet. Die Glaskapillare hat einen Innendurchmesser von 2,4 mm und eine Länge von 30 cm wobei der Ultraschall auf einer Länge von 14 cm eingekoppelt wird.



**Abbildung 2.19: Aufbau und Prinzip einer Ultraschalldurchflusszelle**

Freitas et al. nutzen die Ultraschalldurchflusszelle in Kombination mit einem SIMM zur sterilen Synthese von Mikropartikeln via Dopplemulsion/Lösungsmittelverdampfung. Zunächst wurden Poly(lactid-co-glycolid)-Nanopartikel (PLGA) von etwa 700 nm hergestellt, die wiederum zu Mikrosphären von etwa 15 – 40  $\mu\text{m}$  weiterverarbeitet wurden und eine Verkapselungseffizienz von 70 % erreichten [74]. Die Autoren heben besonders die Möglichkeit zum sterilen Arbeiten hervor, was das Anwendungsfeld der klinischen Studien öffnet. Die Gruppe von Tang et al. publizierten eine vergleichende Studie zwischen einer Ultraschalldurchflusszelle und einem Mikrofluidizer als Emulgierungsmethoden zur Herstellung pharmazeutischer Nanoemulsionen [75]. Sie zeigten, dass die Ultraschalldurchflusszelle über die Regelung der Ultraschalldauer und -amplitude in der Lage ist, die Größe von Emulsionstropfen unter geringstmöglichem Energieeintrag präzise zu steuern, wohingegen der Mikrofluidizer unabhängig vom eingesetzten Druck und den Homogenisierungszyklen stets in der gleichen Tropfengröße resultierte und keine Variation ermöglichte.

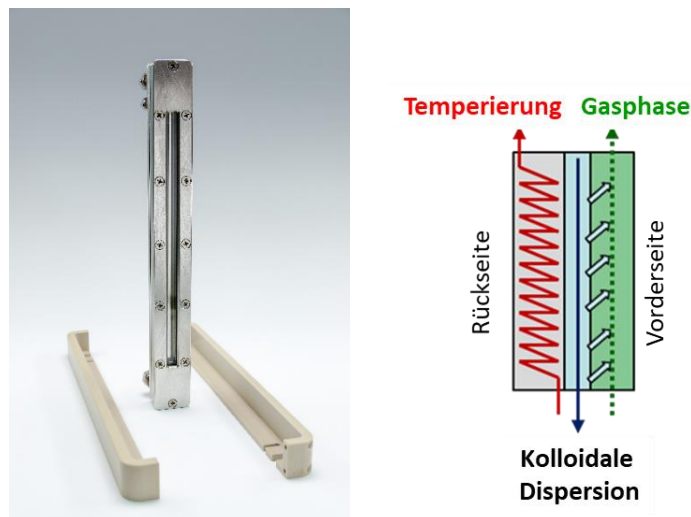
In der vorliegenden Arbeit wurde die Ultraschalldurchflusszelle als zusätzlicher Homogenisierungsschritt in einer kontinuierlichen Anlage verwendet und als Folgemodul hinter den Mikromischer eingebaut. Die Tropfengröße variierte abhängig von den eingesetzten Lösungsmitteln, der Art der Emulsion (O/W oder W/O) und der Verweildauer der Emulsion in der Glaskapillare, was über die Flussraten gesteuert wurde. Die effektive Einkopplung des Ultraschalles in die Emulsion und damit die effektive Tropfenzerkleinerung ist nur dann möglich, wenn in der Flusszelle kein Druck auf die Emulsion aufgebaut wird. Daher wurden keine weiteren Mikromischer zum Hinzufügen weiterer Chemikalien eingesetzt, die einen Anstieg des Systemdruckes verursacht hätten.

#### 2.4.4 Fallfilmmikroreaktor

Ein weiterer Mikroreaktor der in einigen der durchgeführten Versuchsreihen zum Einsatz kam, ist der Fallfilmmikroreaktor (FFMR). Dieser Reaktor wurde ursprünglich entwickelt, um Gas-Flüssig-Grenzflächenreaktionen sowie photochemische Reaktionen in einem kontinuierlichen System durchzuführen und wurde später als Verdampfungseinheit weiterentwickelt. Beim FFMR als Verdampfungseinheit fließt das

zu trennende Phasengemisch (homogen oder heterogen) über mikrostrukturierte Edelstahlkanäle senkrecht nach unten. Die mikrostrukturierte Platte wird über die Rückseite mittels temperiertem Wasser geheizt. Zwischen der Flüssigkeitsoberfläche und der Abdeckung des FFMR wird ein inertes Gasstrom geleitet, der als Trägergas dient. Durch die Erwärmung der Emulsion kann das flüchtige (disperse) Lösungsmittel verdampfen, wird vom Trägergas abtransportiert und in einer Kühlfalle kondensiert und gesammelt. Die transparente Front des FFMR diente ursprünglich als Beobachtungsfenster bzw. Belichtungsfenster und wird nun zur Überwachung des Prozesses genutzt. Der FFMR und dessen Funktionsprinzip sind in Abbildung 2.20 dargestellt.

Fabry et al. nutzen eine kleinere Version des FFMR für eine photochemisch katalysierte Reaktion mit immobilisiertem  $\text{TiO}_2$  als Katalysator innerhalb des Reaktors [76]. Die Reaktion zeigte einen Umsatz der Chemikalien von 99 %. Der Langzeiteinsatz des Materials und des Reaktors über 3 Stunden Reaktionszeit wurden geprüft. Im Vergleich zu den Batch-Reaktionen zeigte der FFMR eine um den Faktor 6000 gesteigerte Effizienz, was auf die verbesserte Interaktion der Chemikalien mit dem Katalysator und die optimale Belichtung zurückzuführen ist.



**Abbildung 2.20: Aufbau und Prinzip des Fallfilmmikroreaktors (FFMR)**

Von Bomhard et al. haben den FFMR genutzt, um das Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF) aus Wasser (50 wt %) in einem kontinuierlichen Prozess zu verdampfen und stellten fest, dass die Verdampfungsrate direkt mit dem Gasstrom, der Verdampfungstemperatur und der Flussrate der flüssigen Phase zusammenhängt [77]. Für das homogene Gemisch aus Wasser und THF wurde die beste Verdampfung bei einer Flussrate von 1 mL/min festgestellt unter einer Temperierung auf 65 °C und einem Stickstoffstrom von ca. 100 mL/min. Der Restgehalt des THF nach dem sogenannten „downstream processing“ lag unter 5 %.

Die Verdampfung aus einem Heterophasengemisch heraus, insbesondere aus dispergierten und stabilisierten Tröpfchen, ist allerdings ein deutlich komplexeres System als die Verdampfung aus einem homogenen Gemisch. Hier ist zu beachten, dass die Diffusion der dispersen Phase durch die wässrige Phase ohnehin deutlich begrenzt ist und zusätzlich durch den Einsatz von Tensiden erschwert wird. Die Verdampfung dauert also deutlich länger.

Es muss beachtet werden, dass die Verdampfungstemperatur nicht über den Siedepunkt der dispersen Phase steigt, da diese sonst schlagartig verdampfen kann, was zu Schaumbildung führt und die generierten Tropfen ggf. zerstört. Außerdem besteht die Gefahr des Austrocknens der Mikrokanäle, wodurch ein gelöstes Polymer ausfallen und die Kanäle blockieren kann. Der FFMA wurde in der vorliegenden Dissertation genutzt, um Chloroform, das gelöste Ethylcellulose (EC) und dispergierte Hydroxyapatit-Nanopartikel (Nano-HA) enthält, aus einer O/W Emulsion kontinuierlich zu verdampfen, sodass die gelöste EC ausfällt und das dispergierte Nano-HA verkapselt.

#### **2.4.5 Weitere Mikroreaktoren**

Die beschriebenen mikrofluidischen Bauteile (CPMM, SIMM, FFMR) wurden an verschiedenen Stellen dieser Arbeit in den mikrofluidischen Anlagen angewandt, um die Emulsionen herzustellen, zu verfeinern oder Lösungsmittel abzdampfen.

Da an dieser Stelle nicht alle verfügbaren Reaktoren und Verfahren zur Tropfengenerierung diskutiert werden können, werden weitere Methoden und Mikroreaktoren für kontinuierliche Prozesse im Folgenden aufgezählt [78]:

- flow focussing: ein innerer Volumenstrom mit geringer Flussrate wird von einem äußeren größeren Volumenstrom umhüllt. Durch die Oberflächenspannung trennt der Hüllstrom vom inneren Strom regelmäßig Tropfen ab. Nur für niedrige Flussraten geeignet.
- Membranemulgierung: Die disperse Phase wird durch eine poröse Membran unter hohem Druck in die kontinuierliche Phase gepresst. Die Tropfengröße hängt u.a. von der Porengröße und der Oberflächenspannung ab. Verkapselung/ Transport fester Stoffe nicht möglich.
- Jet-basierte Methoden: die zu mischenden Phasen werden durch kleine Düsen unter hohem Druck aufeinander gerichtet und kollidieren, sodass eine hohe Turbulenz entsteht und die Durchmischung abläuft. Verkapselung fester Stoffe möglich.
- Hochdruckhomogenisierung: Die Voremulsion wird von einer Probenkammer mittels Kolben unter hohem Druck durch einen variablen Schlitz in eine Auffangkammer gepresst. Durch Kavitation entstehen Bläschen, die platzen und die disperse Phase zerkleinern (vgl. Kapitel 2.3.1). Verkapselung/ Transport fester Stoffe nicht möglich.

#### **2.4.6 Tropfengenerierung im Fluss**

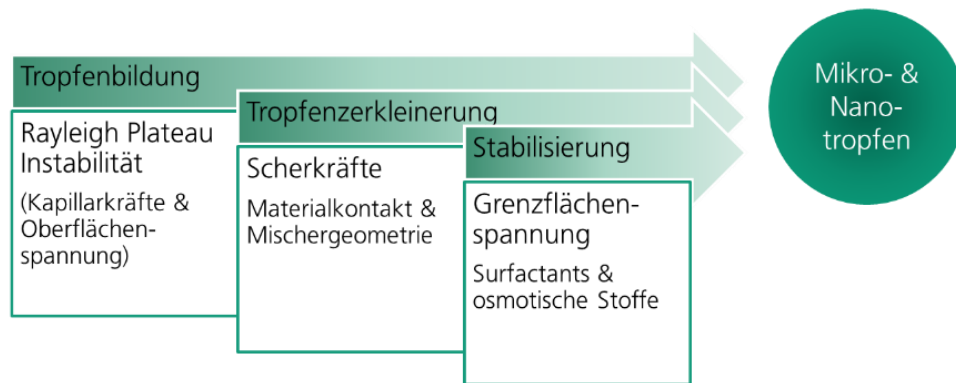
Ein kritischer Schritt für die Partikel- oder Kapselsynthese in einem mikrofluidischen Heterophasensystem ist die Tropfengenerierung. Diese kann abhängig von der Mischergeometrie entweder durch Generierung einzelner Tropfen nacheinander oder vieler Tropfen gleichzeitig erfolgen und bestimmt die finale Größe der kolloidalen Teilchen.

Eine Studie von Haverkamp et al. nutzte einen Multilaminationsmischer zur Erzeugung von Silikontropfen in Wasser und untersuchte den Einfluss der Mischergeometrie, des Phasenverhältnisses von wässriger zu organischer Phase und der Gesamtflussrate [79]. Insgesamt konnte belegt werden, dass die Tropfengröße sinkt,

wenn das Phasenverhältnis der kontinuierlichen zur dispersen Phase steigt und die Gesamtflussrate zunimmt. Untersucht wurden die Phasenverhältnisse (O/W) von 1:1 bis 1:35 und die Gesamtflussraten von 5 – 20 mL/min. Die Kanalweite der SIMM Strukturen betrug dabei 25 bzw. 40  $\mu\text{m}$  und es konnte belegt werden, dass die kleinere Kanalweite bei gleichen Flussbedingungen zu deutlich geringeren und homogeneren Tropfengrößenverteilungen führte. Konkret wurden Tropfen mit einer mittleren Größe von  $5,6 \pm 3,6 \mu\text{m}$  erzeugt. Die Tropfengröße ist dabei wiederum deutlich kleiner als die Kanalweite von 25  $\mu\text{m}$ , was mit der Energieverteilung pro Fläche zusammenhängt. Durch die steigenden Flussraten wird mehr Energie in den Mikromischer eingebracht, die in die Emulgierung der Phasen umgesetzt wird.

Freitas et al. nutzten den gleichen Mikromischer zur Verkapselung von Proteinen in bioabbaubare PLGA Kapseln mittels Emulsions-/ Lösungsmittelextraktions-Verfahren und konnten zeigen, dass die Tropfengröße weniger von der Polymerart und -konzentration oder der Beladung abhing, sondern stärker durch die Art des Lösungsmittels und die verwendeten Flussraten beeinflusst werden kann [80]. Es wurde eine Verkapselungseffizienz von ca. 80% erreicht, die die des Batch-Prozesses deutlich übertrifft.

Letztendlich wurde in einer Studie um Pennemann et al. am Institut für Mikrotechnik in Mainz der Einfluss der Geometrie der Mischkammer und der Vorgang der Tropfenbildung selbst untersucht [81]. Anhand einer rechteckigen Mischkammer in einem Multilaminationsmikromischer (SIMM) konnte die Tropfenbildung als Resultat von Rayleigh Plateau Instabilitäten (hydrodynamische Instabilitäten) nachgewiesen werden. Hierbei bilden sich am Ausgang der kammartigen Mischstruktur jeweils laminare, zylindrische Teilströme der Flüssigkeiten, die abhängig von den Flussraten und dem Phasenverhältnis nach einer spezifischen Fließstrecke in einzelne Tropfen aufreißen. Die so genannte Rayleigh Plateau Instabilität und die Größe der Tropfen basiert auf der spezifischen Oberflächenspannung der verwendeten Flüssigkeiten, die in einem stabilen System möglichst gering sein soll, und der Kapillarkraft der Flüssigkeitslamellen [82, 83]. Scherkräfte spielen hier zunächst eine untergeordnete Rolle. Wird die Emulsion direkt nach der Mischstruktur durch einen engen Spalt fokussiert (hydrodynamic focussing) und anschließend in die Mischkammer geleitet, wird die durchschnittliche Tropfengröße wiederum reduziert, was den Einfluss von Scherkräften und die Ausbildung kleiner turbulenter Flussregime belegt. In der Studie wurden Multilaminationsmikromischer aus Glas und Edelstahl miteinander verglichen, wobei die Unterschiede in den Oberflächeneigenschaften des Materials und den internen Größen der Mischstrukturen liegen. Die Edelstahl-Mikromischer haben bereits bei Flussraten von 5 mL/min eine mittlere Tropfengröße von ca. 40  $\mu\text{m}$  erreicht. Der fokussierte Glas-Mikromischer benötigte hierzu einen Fluss von ca. 30 mL/min und der Glas-Mikromischer mit rechteckiger Mischkammer konnte diesen Größenbereich in den dargestellten Versuchsreihen gar nicht erreichen.



**Abbildung 2.21: Tropfenbildung im mikrofluidischen System**

Die Bildung einzelner Tropfen im Mikromischer basiert somit vorrangig auf der Rayleigh Plateau Instabilität und dem zusätzlichen Einfluss der Scherkräfte. Die Rayleigh Plateau Instabilität beschreibt den Zerfall von Flüssigkeitslamellen in einzelne Tropfen, angetrieben durch die Oberflächenspannung und die Kapillarkräfte der dispersen Phase. Sie kann durch Zufügen eines Tensides beeinflusst werden, das die Oberflächenspannung herabsetzt und so die Bildung kleinerer Tropfen ermöglicht. Die Scherkräfte werden durch Faktoren wie den Aufbau des Mikromischers (induzierte turbulente Regime) und die Wahl der Stoffe beeinflusst. Je höheren Scherkräften die disperse Phase ausgesetzt wird, desto kleiner werden die resultierenden Tropfen und können in ihrer Summe deutlich kleiner als die Mischerstruktur selbst werden.

#### 2.4.7 Energetischer Vergleich der Synthesen im Batch und im Mikrofluidischen System

V. Bomhard hat in ihrer Dissertationsschrift einen energetischen und ökonomischen Vergleich einer Nanopartikelproduktion im Batch-Verfahren und im mikrofluidischen Verfahren ausgearbeitet [84]. Die energieintensiven Geräte waren hierbei – ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit – im Batch-Prozess eine Rührplatte, eine Ultraschall-Sonotrode und ein beheizbares Ölbad. Im mikrofluidischen Prozess waren zwei HPLC Pumpen, eine Ultraschall-Sonotrode, eine Kreiselpumpe und ein Thermostat notwendig.

Obwohl der mikrofluidische Prozess mehr Geräte beansprucht, konnte eine 7-fach geringere Energiebilanz für einen Testaufbau im Labor berechnet werden. Diese Energiebilanz beinhaltet noch nicht die möglichen Optimierungsschritte der beiden Verfahren, die im Falle einer Produktionsanlage durchgeführt werden würden und viele Schritte parallelisiert werden würden. Dennoch konnte die Autorin auch nach der (rechnerisch) energetischen Optimierung eine 1,5-fach bessere Energieausbeute des mikrofluidischen Systems belegen. Durch die abschließende zeitliche Betrachtung der verschiedenen Prozesswege, des Chemikalienbedarfs und des chemischen Umsatzes wurde letztendlich die mikrofluidische Prozessführung als ökonomischere Lösung eingestuft.

Die Arbeit von v. Bomhard untersuchte weiterhin die Eigenschaften von Polystyrol-Partikeln, die über den Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungsprozess im mikrofluidischen System hergestellt wurden und konnte die Vorteile von Mikromischern gegenüber einfachen T-Stücken und den Einsatz eines Fallfilmmikroreaktors gegenüber der Batch-Verdampfung herausarbeiten. Anhand eines ausführlichen Vergleiches zur Bildung von

PLGA-Partikeln im Batch und im mikrofluidischen System zeigte von Bomhard für das mikrofluidische Verfahren eine engere Größenverteilung, weniger Aggregation und einen deutlich geringeren Zeitaufwand. So konnte sie anhand verschiedener Modelle nachweisen, dass das mikrofluidische System durch den Einsatz verschiedener mikrostrukturierter Bauteile eine deutlich höhere Effizienz zur Partikelsynthese bietet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die baugleichen mikrostrukturierten Elemente verwendet, die bereits v. Bomhard zur Nanopartikelsynthese eingesetzt hat. Da eine energetische Betrachtung der Komponenten bereits ausführlich aufgestellt wurde, wird dies in der vorliegenden Dissertationsschrift nicht erneut herausgearbeitet.

## 2.5 Nano- und Mikropartikel

Dass Nano- und Mikropartikel bereits sehr intensiv erforscht wurden, zeigen nicht zuletzt die zahlreichen Anwendungen der verschiedensten Partikel im täglichen Umfeld. Im Folgenden werden Beispiele aus den Anwendungsbereichen Lebensmittel, Kosmetik und Bio-Pharmazie vorgestellt, die entweder organische oder anorganische Partikelsysteme nutzen, um bestehende Anwendungen zu verbessern.

### 2.5.1 Anwendungsmöglichkeiten

Eine der aktuellsten Innovationen des Nahrungsmittelkonzerns Nestlé sind Zucker-Hohlpartikel mit einer Größe von 35 bis 50  $\mu\text{m}$  [85]. Die Partikel bestehen aus einem luftgefüllten porösen Innenraum und einer Schale aus Saccharosemolekülen. Durch diesen Aufbau besitzen die Zuckerkristalle nach außen hin nach wie vor die gleiche Oberfläche wie solide Zuckerkristalle und erlauben dem Verbraucher das gleiche Geschmackserlebnis, sofern die Hohlpartikel in ihrer kristallinen Form auf die Geschmacksnerven treffen. Durch den hohlen Kern wird insgesamt weniger Zucker in den Organismus eingebracht, der nicht unmittelbar im Mund aufgelöst wird und zur Geschmackswahrnehmung beiträgt [86].

Andere Nanopartikel finden – abhängig von Material und Größe – beispielsweise Einsatz als UV-Absorber in Sonnencremes und ermöglichen so eine Alternative zu den chemischen UV-Blockern. Chengzhong et. al untersuchten poröse Silika-Vesikel und solide Silikapartikel hinsichtlich ihrer UV-absorbierenden Wirkung und der Hautpenetration. Sie stellten fest, dass solide Silikapartikel durch kleinste Hautverletzungen bereits in tiefere Hautschichten vordringen können und so eine Sicherheitsfrage aufwerfen, die bisher nicht beantwortet werden kann. Poröse Silika-Vesikel hingegen besitzen eine geringere Dichte und bleiben auf der Hautoberfläche, wodurch keine schädlichen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Diese Vesikel eignen sich zudem, um die bereits bekannten chemischen UV-Blocker zu verkapseln und in der hydrophilen Cremebasis homogener zu dispergieren, wodurch eine optimierte Wirkung der UV-absorbierenden Eigenschaften durch die Kombination von chemischen und physikalischen Absorbern erreicht werden kann. Die Vesikel legen sich als geschlossene Schicht auf die Hautoberfläche und bilden somit einen dichten Film aus UV-absorbierendem Material [87]. Es gibt Ansätze, die chemischen UV-Blocker komplett durch Titandioxid- und Zinkdioxid-Nanopartikel zu ersetzen, die durch eine Silikabeschichtung ebenso gut in der Creme-Basis dispergiert werden können und den gleichen UV-Schutz bieten. Eine Kombination der verschiedenen Metall-Partikel ermöglicht einen effektiven Schutz

sowohl gegen UVA-Strahlung (320 - 400 nm; ZnO) als auch gegen UVB-Strahlung (290 - 320 nm; TiO<sub>2</sub>) [88]. Die Bestrebung, chemische UV-Blocker durch physikalische zu ersetzen, entstammt der verzögerten und reizenden bzw. hormonell aktiven Wirkung von chemischen UV-Blockern [89].

Im Gegensatz zu den physikalischen UV-Absorbern, bei denen ein Eindringen in die Haut nicht erwünscht ist, ist es bei anderen Partikeln, beispielsweise Nanolipid-Carriern, ausdrücklich erforderlich. Anfang der 1990er Jahre wurden Lipid-Nanopartikel bestehend aus einem einzelnen Wachs oder Fett entwickelt (Solid Lipid Nanoparticle, SLN), die einen Wirkstoff einschließen und in tiefere Hautschichten transportieren konnten. Eine Kombination aus flüssigem und festen Lipid (Nanostructured Lipid Carrier, NLC) ermöglicht den Einschluss und Transport eines höheren lipophilen Wirkstoffanteils [90]. Die neueste Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Lipidcarrier sind die SmartLipids®, die aus etwa zehn flüssigen, halbfesten und festen Lipiden bestehen und einen sehr hohen Anteil eines lipophilen Wirkstoffes über die Hautbarriere hinweg transportieren können. Durch die Kombination der verschiedenen Aggregatzustände wird die kristalline Struktur aufgebrochen und es entstehen Hohlräume und Fehlstellungen innerhalb des Partikels, die mit einem hohen Anteil an lipophilem Wirkstoff gefüllt werden können [91, 92]. Auch hier findet ein effektiver Transport über die Hautbarriere in tiefere Hautschichten statt. Dies wird durch den Okklusionseffekt begünstigt, den die zu einem dichten Film zusammengelagerten Partikel bewirken [93].

Die Anwendung von Nanopartikeln im biomedizinisch-pharmazeutischen Bereich beschränkt sich nicht auf dermale Applikationen, sie können auch als oraler oder intravenöser Carrier eingesetzt werden und bringen so viele weitere Vorteile mit sich. Dabei kommen spezielle Polymere zum Einsatz, die einen Wirkstoff transportieren und kontrolliert im Körper freisetzen. Durch die gezielte Wahl eines Polymers und spezifische Funktionalisierungen ist es möglich, ausgewählte Targets anzusteuern und die Freisetzung durch den Reiz eines Triggers auszulösen. Eine Studie von Rachmawati et al. nutzte Polylactid (PLA) zur Verkapselung von Curcumin, einem vielseitig einsetzbaren Wirkstoff, der allerdings eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser und eine schlechte Bioverfügbarkeit besitzt. Durch die Einkapselung in eine Polymerhülle aus PLA wurde die pH-abhängige Freisetzung des Wirkstoffes gezielt im Dünndarm erreicht und die Bioverfügbarkeit des Stoffes deutlich erhöht. Chavan et al. entwickelten quervernetzte Dextran-Chitosan Nanokapseln zur effektiven Verkapselung und kontrollierten Freisetzung eines antimikrobiellen Wirkstoffes zur Anwendung am Auge. So konnte die Bioverfügbarkeit und die Wirkung des Stoffes deutlich erhöht werden [94].

Auch die Löslichkeit eines Stoffes in seiner reinen Form als Nanopartikel kann im Vergleich zu makroskopischen Formen erhöht werden. Das vergrößerte Oberflächen-/Volumenverhältnis ermöglicht das beschleunigte Auflösen eines Wirkstoffes Körper, bspw. im Dünndarm und die umgehende Aufnahme in die Blutbahn, sodass kein Sättigungseffekt entsteht und immer neuer Wirkstoff gelöst werden kann [95].

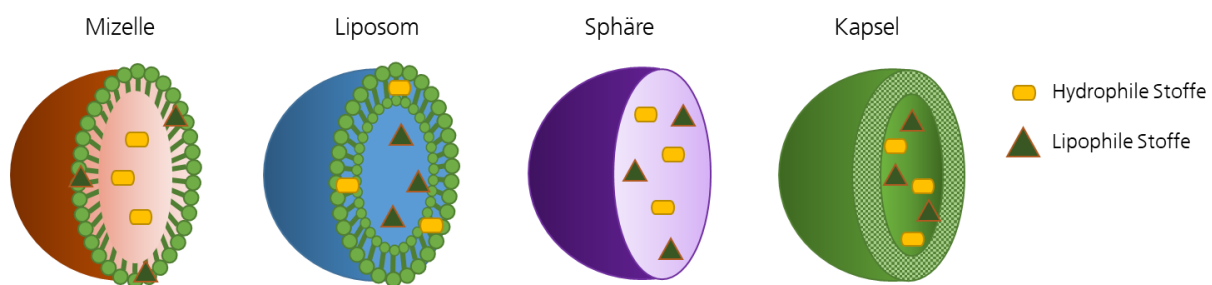
Das Ansteuern der Partikel an spezifische Targets und die lokal begrenzte Wirkstoffabgabe ist vor allem dann von Vorteil, wenn hoch toxische Substanzen zum Einsatz kommen, wie Chemotherapeutika in der Krebstherapie. Die Verkapselung des Wirkstoffes Bortezomib, einem Proteasom, in PLGA-Kapseln und die Oberflächenfunktionalisierung durch Transferrin ermöglicht eine spezifische Bindung der Partikel an

Tumorzellen, die den Transferrin-Rezeptor über exprimieren, wie es das Pankreaskarzinom zeigt. Diese überregulierte Expression des Rezeptors ist bei gesunden Zellen nicht der Fall, wodurch eine systemische Freisetzung des Wirkstoffes praktisch ausgeschlossen werden kann [96, 97]. Die kontrollierte Freisetzung am Zielort bewirkt eine Verringerung der Nebenwirkung und Reduzierung des absoluten Wirkstoffgehaltes.

### 2.5.2 Polymerpartikel

Besonders geeignet, um Wirkstoffe zu transportieren und gezielt freizusetzen sind polymere Nano- und Mikropartikel. Diese ermöglichen durch Modifikationen der Polymerzusammensetzung und der Oberfläche eine kontrollierbare und maßgeschneiderte Alternative zum konventionellen Wirkstofftransport.

Es wird grundsätzlich in synthetische und natürliche Polymere unterschieden. Für drug delivery häufig verwendete synthetische Polymere sind beispielsweise N-(2-hydroxypropyl) Methacrylamid (HPMA) oder Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA). Weniger häufig als Kapselmaterial aber dennoch als Funktionalisierung, wird Polylactid Säure (PLA) verwendet. Zu den natürlichen Polymeren zählen u.a. Stärke und Chitosan. Diese Polymere gelten als biokompatibel und bioabbaubar und lassen keine unerwünschten Nebenwirkungen erwarten [98–100]. Zusätzlich zur Art des Polymers werden Partikel hinsichtlich des Aufbaus unterschieden. In Abbildung 2.22 sind verschiedene Partikelarten und die Möglichkeiten des Wirkstoffeinschlusses dargestellt (nach Vorlage [101]).



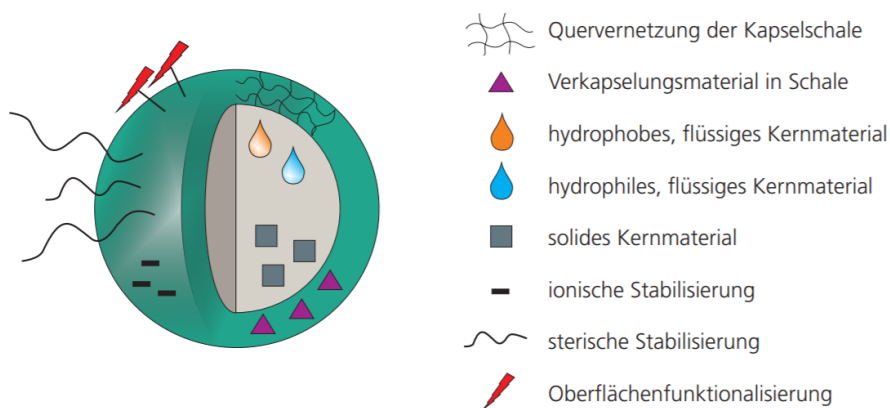
**Abbildung 2.22: Schematische Darstellung der Partikelarten Mizelle, Liposom, Nanosphäre und Nanokapsel**

Mizellen und Liposome sind selbstorganisierte Strukturen, die sich unter bestimmten Voraussetzungen in Lösung spontan bilden. Mizellen bestehen aus einer zusammengelagerten Schicht aus amphiphilen Tensiden oder Block-Copolymeren. Sie bilden in wässriger Lösung eine Struktur aus hydrophiler Schale und hydrophobem Kern, wo die jeweils korrespondierenden Agentien (hydrophil/ hydrophob) eingelagert werden können. Liposome bestehen aus einer Lipiddoppelschicht, wobei der hydrophile Teil der äußeren Lipidschicht zum Umgebungsmedium gerichtet ist und der hydrophile Teil der inneren Lipidschicht nach Innen ausgerichtet einen hydrophilen Kern bildet. Die hydrophoben Teile zeigen jeweils zur Innenseite der Doppelschicht. Es besteht die Möglichkeit, hydrophile Agentien in den Kern einzuschließen und lipophile Agentien in die Lipiddoppelschicht.

Weiterhin werden in Abbildung 2.22 Nanosphären und Nanokapseln dargestellt. Nanosphären stellen die klassischen, festen Nanopartikel aus einer homogenen Polymermatrix dar. Diese kann je nach Anwendungsfeld und gewähltem Polymer hydrophil oder hydrophob sein und einen passenden Wirkstoff einschließen. Der

Aufbau einer Nanokapsel folgt dem typischen Kern-Schale-Prinzip, wobei eine feste Schale einen flüssigen, gasförmigen oder festen Kern umschließt. Auch hier ist es möglich hydrophilen oder hydrophoben Wirkstoff zu verkapseln [102]. Zudem bietet die Nanokapsel die Möglichkeit, gleichzeitig hydrophile Stoffe in den Kern und hydrophobe Stoffe in die Schale einzuschließen.

Abbildung 2.23 zeigt eine Detailansicht einer Kapsel. Die Kapselhülle kann wiederum aus einem natürlichen oder synthetischen Polymer bestehen und ist entweder hydrophil (z.B. biomedizinischer Bereich) oder hydrophob (z.B. Lackbeschichtung).



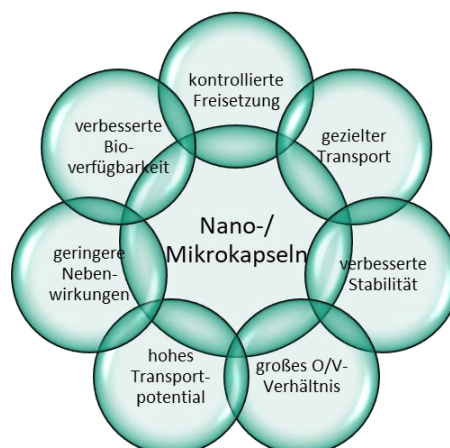
**Abbildung 2.23: Detailbetrachtung einer Nanokapsel mit elektrostatischer bzw. sterischer Stabilisierung und verschiedenen Möglichkeiten der Funktionalisierung und Verkapslung**

Die Schale kann eine dichte Barriere bilden, wie es zum Schutz empfindlicher Stoffe vor Oxidation, Abbau und ungewollten Reaktionen benötigt wird, oder besitzt eine definierte Porosität, um eine kontrollierte Diffusion des verkapselten Stoffes oder eine noch stärkere Oberflächenvergrößerung zu ermöglichen [103]. In den hydrophilen Kern können verschiedenste hydrophile Stoffe eingekapselt werden, bspw. lösliche Wirkstoffe, Biomoleküle oder feste hydrophile Nanopartikel. Dieser Kern wird von einer unlöslichen Schale eingekapselt, die bspw. durch Quervernetzung eine höhere Stabilität erreicht oder poröse Strukturen bilden kann. Auch in das hydrophobe Schalenmaterial können Stoffe eingeschlossen werden, gelöst oder ungelöst. Die Schale schirmt den Kern zum Umgebungsmedium hin ab und kann durch verschiedene Oberflächenmodifizierungen funktionalisiert werden. So können immobilisierte Antikörper oder Biomoleküle eine Anreicherung der Kapseln am entsprechenden Antigen veranlassen und durch fluoreszierende Marker visualisiert werden.

Neben den klassischen Formen der Partikel wurden über die letzten Jahre auch Spezialformen entwickelt, die einen noch gezielteren Einsatz aufgrund spezieller Eigenschaften ermöglichen. Hierzu gehören unter anderem Janus-Partikel, deren Material sich während der Herstellung in zwei nicht-mischbare Bereiche separiert, die jeweils verschiedene Eigenschaften besitzen [104–106]. Dies basiert auf der Löslichkeit der verschiedenen Polymere im gleichen Lösungsmittel und der Hydrophilie/ Hydrophobie. Kommen Januspartikel zusammen, lagern sich die Bereiche mit den gleichen Eigenschaften zusammen. Auch Multilayer-Nanopartikel stellen eine spezielle Form der Nanosphären dar und können in den verschiedenen Schichten der Hülle unterschiedlich funktionalisiert werden [107]. Die Multilayer-Nanopartikel, sowie die Nanokapseln gehören beide der Gruppe

der Core-Shell-Nanopartikel an. Charakterisierend für diesen Aufbau ist die Phasentrennung der einzelnen Schichten gegeneinander. Die Schale nimmt hierbei immer einen soliden Aggregatzustand ein, der Kern hingegen kann aus einem oder mehreren Teilen zusammengesetzt sein und sowohl flüssig als auch fest oder gasförmig sein. Ein Hybridpartikel aus verschiedenen Stoffen ist hierbei keine Seltenheit. Diese kombinieren organische und anorganische Stoffe miteinander, wie beispielsweise eine organische Polymerhülle, die dispergierte anorganische Partikel einschließt [43, 108, 109].

Insbesondere die Schale bzw. Hülle der Partikel ist ausschlaggebend für die gezielte Freisetzung des verkapselten Materials. Unterschieden wird einerseits in die Oberflächenfunktionalisierung, die für die gezielte Anreicherung an einem vorher bestimmten Ort verantwortlich ist und die Funktionalisierung, die eine Stimulus-getriggerte Freisetzung erlaubt. So können unter anderem spezifische Biomoleküle verwendet werden, um eine Anreicherung der Partikel in dem Gewebe mit passendem Gegenspieler zu erreichen und diese zu identifizieren. Ansätze hierzu liefern unter anderem Bajaj et al., die mithilfe von GFP (green fluorescent protein) funktionalisierte Goldpartikel in Tumorzellen anreichern und die Identifikation über induzierte Fluoreszenz bei Freisetzung des GFP ermöglichen [110]. Einen ähnlichen Ansatz zur Identifizierung und Charakterisierung von Tumorzellen verfolgen El-Boubbou et al., indem sie Carbohydrat-funktionalisierte magnetische Nanopartikel einsetzen [111]. Spezifischere Identifikationsmöglichkeiten bieten zum Beispiel GRPR (Gastrin-Releasing Peptide Receptor)-modifizierte Gold-Nanopartikel, die ausschließlich an den GRPR-Rezeptor auf Prostata- und Lungenkarzinomen binden und diese mittels PET-Scan visualisieren [112]. Zusätzlich zur reinen Anreicherung der Partikel besteht die Möglichkeit, einen verkapselten (Wirk-)Stoff gezielt freizusetzen. Trigger können dabei wiederum spezifische Biomoleküle sein, die in die Polymerhülle eingebaut sind und über vorhandene Enzyme oder einer Änderung des pH- Wertes o.ä. abgebaut werden. So entstehen Poren, die eine Diffusion eines löslichen Stoffes in die Partikelumgebung erlauben. Die Kombination verschiedener hydrophiler und hydrophober Polymere kann die Freisetzungsgeschwindigkeit individuell beeinflussen. Es gilt, dass ein höherer hydrophiler Polymeranteil zu einem schnelleren Abbau der Polymerhülle in physiologischer Umgebung führt und der Stoff schneller freigesetzt wird [113, 114]. Allgemein lässt sich zusammenfassen, dass polymere Nanopartikel und Nanokapseln ein sehr großes Potential bergen, das die interdisziplinären Bereiche der Chemie, Biologie, Physik und Ingenieurwissenschaft kombiniert und große Vorteile für viele Bereiche des Lebens bringt [115]. Die Vorteile, insbesondere im biomedizinischen Bereich, sind in Abbildung 2.24 dargestellt.



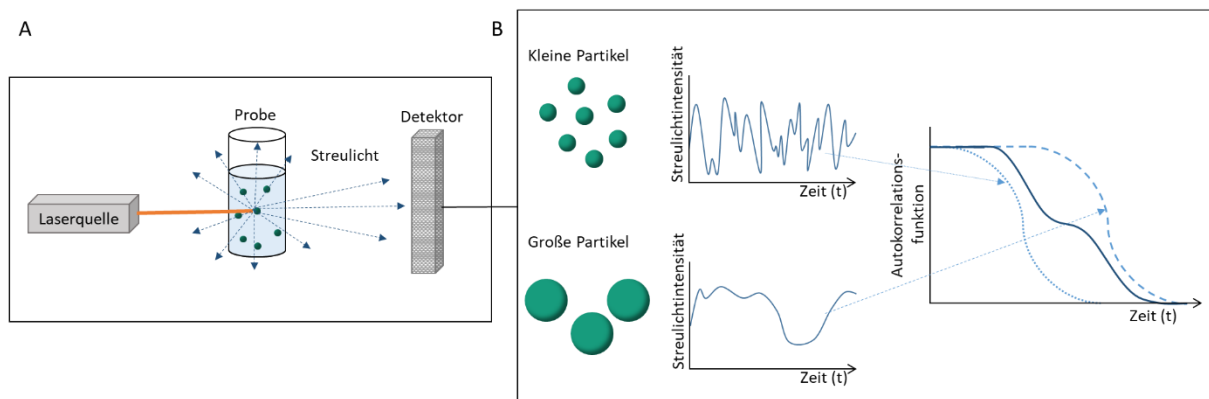
**Abbildung 2.24: Übersicht der Vorteile von Mikro- und Nanopartikeln und -kapseln im biomedizinischen Bereich**

### 3. Analytische Methoden

Das folgende Kapitel behandelt die in dieser Arbeit angewandten analytischen Methoden. Die Standardmethoden, die bei jeder erstellten Probe durchgeführt wurden, sind die dynamische Lichtstreuung, um die Größe der Partikel zu bestimmen und die Transmissionselektronenmikroskopie zur Aufklärung der Morphologie. Zusätzliche Methoden wie die Infrarot-Spektroskopie zur Analyse der chemischen Zusammensetzung und die Thermogravimetrie wurden zusätzlich eingesetzt, um weitere Charakteristika der Proben zu analysieren.

#### 3.1 Dynamische Lichtstreuung

Die dynamische Lichtstreuung (DLS) oder auch Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS), ist eine indirekte Messmethode zur Bestimmung der Größenverteilung in kolloidalen Dispersionen im Bereich von wenigen Nanometern bis hin zu einigen Mikrometern. DLS beruht auf der Messung der zeitlichen Änderung der Streulichtintensität, die abhängig von der vorliegenden Partikelgröße der Dispersion ist [116].



**Abbildung 3.1: Schema einer DLS-Messung (A) und Änderung der Streulichtintensität bei kleinen und großen kolloidalen Partikeln mit resultierender Autokorrelationsfunktion (B)**

Zur Messung wird ein Laser in das Medium gerichtet und in festgelegtem Winkel das Streulicht detektiert. Zur weiteren Berechnung wird die Änderung der Streulichtintensität näher betrachtet, die maßgeblich durch die brown'sche Molekularbewegung beeinflusst wird. Je größer die Partikel sind, desto geringer ist deren Diffusionsgeschwindigkeit und desto langsamer die Änderung der Streulichtintensität (Abbildung 3.1). Es wird eine Autokorrelationsfunktion über alle Messwerte zu den verschiedenen Messzeiten erstellt und der Autokorrelationskoeffizient bestimmt. Je kleiner die Partikel, desto kleiner ist der Autokorrelationskoeffizient. Dies bedeutet, dass die Messsignale von kleinen Partikeln über einen kürzeren Zeitraum miteinander in Beziehung stehen, sich also schneller bewegen als bei großen Partikeln. Im Umkehrschluss korrelieren die Messwerte größerer Partikel über einen längeren Zeitraum miteinander was zu einem höheren Korrelationskoeffizienten führt.

Über die Korrelationsfunktion kann die Diffusionskonstante  $D$  berechnet werden (Gl. 11 - Gl. 13), die es wiederum erlaubt, den hydrodynamischen Durchmesser  $d$  über die Stokes-Einstein-Gleichung (Gl. 14) zu bestimmen. Dieser gibt die Größe des Partikels inklusive der Sternschicht und der angelagerten Ionen an.

$$g(\tau) - 1 = e^{-2D\tau K^2}$$

$$\tau = x \cdot \Delta t$$

$$K = \frac{4\pi n}{\lambda} \cdot \sin \frac{\theta}{2}$$

$$d = \frac{k_B T}{3\pi\eta D}$$

$\tau$  Zeitspanne **Gl. 11**

$D$  Diffusionskonstante

$K$  Streulichtintensität

$x$  Anzahl der Kanäle **Gl. 12**

$\Delta t$  Länge der Messung

$n$  Brechungsindex der kontinuierlichen Phase **Gl. 13**

$\lambda$  Wellenlänge des Lasers

$\theta$  Messwinkel

$d$  Hydrodynamischer Durchmesser

$k_B$  Boltzmann-Konstante  
 $k_B = 1,38064 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1}$  **Gl. 14**

$T$  Temperatur

$\eta$  Viskosität

Die dynamische Lichtstreuung hat sich als Standardmethode zur Bestimmung der Partikelgröße, des PDIs (Polydispersitätsindex) und der Standardabweichung bei polydispenser Verteilung etabliert. Das Verfahren kann durch Messung des Streulichtes in verschiedenen Winkeln sehr präzise Daten liefern, was vor allem bei nicht-sphärischen Partikeln eine genauere Analyse zulässt. Ähnlich zur DLS wird über die statische Lichtstreuung (SLS) eine gemittelte Streulichtintensität über einen längeren Zeitraum betrachtet. Das Streulicht wird maßgeblich von Form und Größe der Partikel bestimmt. Liegen nicht-sphärische Partikel vor, wird das Licht an mehreren Streuzentren gestreut und führt zu einer Phasendifferenz der Streuwellen.

### 3.2 Elektronenmikroskopie

Das erste Elektronenmikroskop wurde 1931 von Ernst Ruska und Max Knoll entwickelt, wofür Ruska 1986 den Nobelpreis erhielt [117]. Seither ist es möglich, mikroskopische Aufnahmen in noch höherer Auflösung darzustellen, als es ein gewöhnliches Lichtmikroskop kann. Die Auflösungsgrenze liegt derzeit etwa bei 0,08 nm [118]. Limitierender Faktor für die Auflösung eines Mikroskops ist die Wellenlänge des eingesetzten Lichtes, welche De Broglie in Gl. 15 definiert:

$$\lambda = \frac{h}{m \cdot v}$$

$\lambda$  Wellenlänge

$h$  Plank'sches Wirkungsquantum

$m$  Masse **Gl. 15**

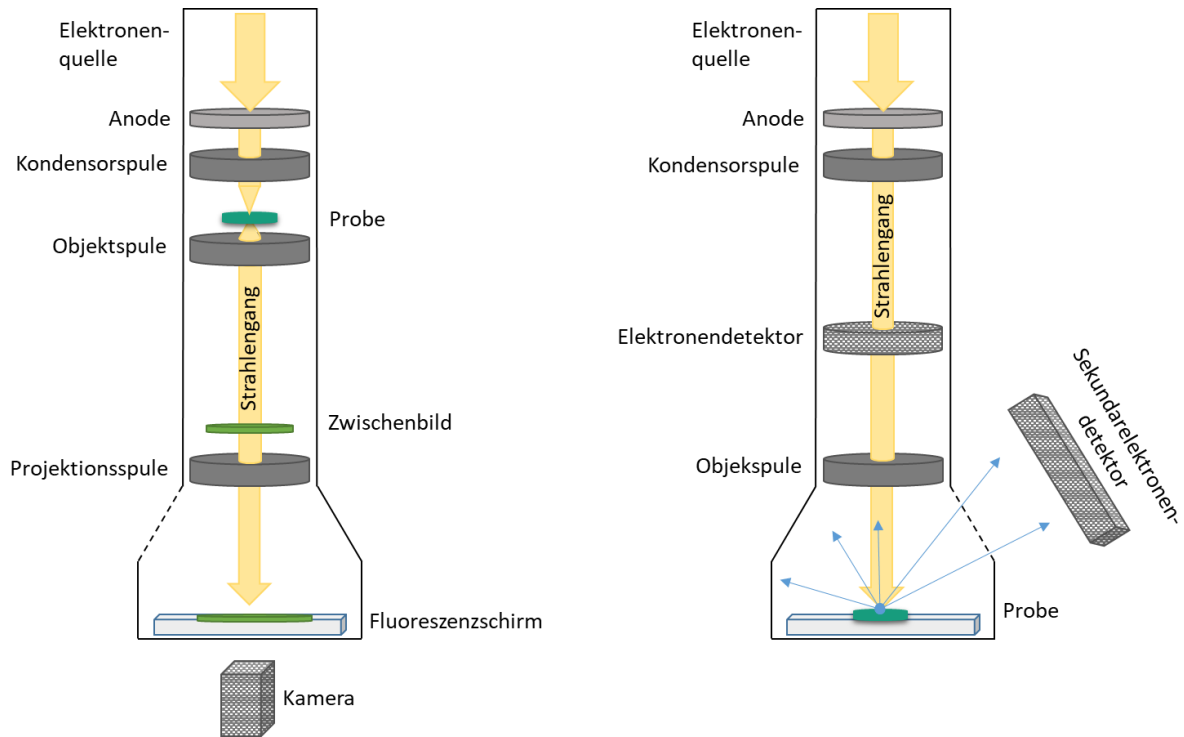
$v$  Geschwindigkeit

Demnach ergibt eine höhere Beschleunigung der Elektronen im Mikroskop eine kleinere Wellenlänge und eine höhere Auflösung. Gleichzeitig besitzen Elektronen eine deutlich kleinere Wellenlänge als Licht und können sehr feine Strukturen darstellen. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie können sowohl die Oberfläche von Nano- und Mikrostrukturen als auch das Innere, abhängig vom Material, dargestellt werden. Hierzu stehen die Methoden Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und Rasterelektronenmikroskopie (REM) zur Verfügung. Bei der TEM werden Elektronen detektiert, die die Probe passieren können, der Detektor liegt hinter der Probe. Bei der REM werden reflektierte Primär- und Sekundärelektronen detektiert, der Detektor liegt seitlich über der Probe. Der Elektronenstrahl wird bei beiden Methoden mit Hilfe einer Wolfram-Glühkathode erzeugt, der unter Hitze Elektronen emittiert, die in Richtung Anode beschleunigt werden. Voraussetzung ist, dass der Strahlengang aller Elektronenmikroskope unter Hochvakuum stehen, da einerseits die Elektronen selbst mit den Molekülen der Umgebungsluft wechselwirken würden, andererseits die Lebensdauer der Wolframkathode durch Oxidation stark reduziert werden würde.

Die beiden elektronenmikroskopischen Methoden TEM und REM wurden in dieser Arbeit zur Aufklärung der Oberflächenbeschaffenheit und Abschätzung der Verkapselungseffizienz genutzt.

Der Aufbau eines TEM ähnelt sehr stark dem Aufbau eines Lichtmikroskops: Die Lichtquelle wird durch eine Elektronenquelle ersetzt und die optischen Linsen durch elektromagnetische Spulen. Die Elektronenquelle sitzt am obersten Punkt des Mikroskops und sendet die Elektronen in Richtung Probe, wobei diese durch die Anode und mehrere elektromagnetische Spulen beschleunigt, fokussiert und gelenkt werden. Der Elektronenstrahl trifft auf die Probe, wird teilweise absorbiert und schließlich mit Hilfe eines Detektors hinter der Probe detektiert (Abbildung 3.2, links). Die absorbierten Elektronen werden bei der Abbildung der Probe als schwarze Stellen dargestellt, wodurch verschiedene Strukturen mit unterschiedlicher Absorption detektiert werden können. Auch eine Elementanalyse ist über dieses Verfahren möglich. Als Probenträger dient ein kohlenstoffbeschichtetes Kupfernetz (engl. Grid), auf das ein Tropfen der stark verdünnten Nanopartikel-Dispersion aufgegeben und getrocknet wird. Voraussetzung für eine gute Messung ist, dass die Partikel als Monolayer auf dem Grid vorliegen. Multilayer würden den Elektronenstrahl stärker absorbieren und es wäre keine klare Abgrenzung der Partikel mehr möglich. Die Visualisierung der Abbildungen erfolgt entweder über einen Fluoreszenzschirm, der bei Anregung durch Elektronen emittiert oder eine spezielle Kamera, die eine digitale Bildverarbeitung ermöglicht.

TEM-Messungen erfordern das Trocknen einer Probe, wodurch die Gefahr von Trocknungsartefakten besteht (Formverlust, Agglomeration, Größenänderung). Um diese Artefakte zu vermeiden und auch sehr empfindliche, biologische Proben zu vermessen, besteht die Möglichkeit der TEM-Messung unter Stickstoffkühlung. Die wässrig dispergierte Probe wird auf ein spezielles Kupfergrid aufgetragen und in flüssigem Ethan sehr schnell eingefroren, sodass keine Kristallbildung des Wassers erfolgt und die Probe in ihrer physiologischen Form vorliegt. Eine ständige Kühlung der Probe und des Messgerätes durch flüssigen Stickstoff ist nötig, um die Probe im gefrorenen Zustand zu untersuchen und die Eigenschaften zu erhalten.



**Abbildung 3.2: Aufbau und Strahlengang im TEM (links) und REM (rechts)**

Bei der Rasterelektronenmikroskopie (REM) werden keine transmittierten und absorbierten Elektronen detektiert, sondern Elektronen, die beim Auftreffen auf eine Probe zurückgestreut oder neu erzeugt werden. Die REM dient zur Analyse der Topographie, Morphologie und chemischen Zusammensetzung der untersuchten Proben. Rückstreuerelektronen sind Elektronen, die eine materialspezifische Energie  $> 50$  eV besitzen. Je schwerer ein Element, desto stärker ist die Rückstreuung und desto heller erscheint der dargestellte Bereich. Rückstreuerelektronen-Abbildungen dienen auch als Materialkontrastbilder und ermöglichen eine Elementanalyse. Der Rückstreuoeffizient wird wie folgt berechnet:

$$\eta = \frac{n(\text{emmitierte Rückstreuerelektronen})}{n(\text{Primärelektronen})}$$

$\eta$	Rückstreuoeffizient	<b>Gl.</b>
$n$	Anzahl	<b>16</b>

Sekundärelektronen sind alle Elektronen mit einer Energie  $< 50$  eV. Sie entstehen durch Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit der oberen Schicht der Probe und werden aus dieser durch Ionisation erzeugt und emittiert, daher bilden sie die genaue Topographie einer Probe ab. Die Sekundärelektronenausbeute berechnet sich nach Gl. 17:

$$\delta = \frac{n(\text{emmitierte Sekundärelektronen})}{n(\text{Primärelektronen})}$$

$\delta$	Sekundärelektronenausbeute	<b>Gl. 17</b>
$n$	Anzahl	

Augerelektronen entstehen ebenfalls durch Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit Atomen der oberen Probeschicht durch Ionisation. Bei der Ionisation freiwerdende Energie wird auf ein weiteres Elektron übertragen, das als Augerelektron emittiert wird und zur Element-Analyse detektiert werden kann. Charakteristische Röntgenstrahlung entsteht als Konkurrenzeffekt zu den Augerelektronen durch Anregung

und Relaxation von Elektronen in der Atomschale und dient zur Elementanalyse. Je höher die Ordnungszahl der Elemente, desto eher tritt charakteristische Röntgenstrahlung an Stelle von Augerelektronen auf. Der größte Anteil der Elektronenenergie wird allerdings in Wärme umgewandelt und durch das Trägermaterial abgeleitet

Auch bei der REM befindet sich eine Elektronenquelle an oberster Stelle. Die emittierten Elektronen werden über eine Anode in Richtung der Probe beschleunigt und mittels elektromagnetischer Spulen fokussiert. Sobald der Elektronenstrahl auf die Probe trifft werden spezifische Elektronen gestreut oder emittiert, die durch verschiedene Detektoren oberhalb und seitlich der Probe analysiert werden können (vgl. Abb. 20, rechts). Die Proben werden zur Probenvorbereitung stark verdünnt auf ein leitfähiges Trägermaterial (bspw. Silikawafer) aufgegeben und getrocknet. Zur besseren Darstellung von nicht-leitfähigen Proben kann die Oberfläche mit einer dünnen Goldschicht von 4-5 nm beschichtet (besputtert) werden. Durch die sehr dünne Goldbeschichtung bleibt die Topographie der Probe erhalten und die Detektion der Rückstreuелеktronen und der Sekundärelektronen wird verbessert. Da so allerdings das eigentliche Material verdeckt wird, kann die Elementanalyse auf Basis der Augerelektronen und der Röntgenstrahlung nicht mehr erfolgen.

### 3.3 Fourier transformierte Infrarot Spektroskopie

Die Fourier-transformierte Infrarot-Spektroskopie (FT-IR) ist eine qualitative Methode, bei der Infrarotstrahlung ( $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ) genutzt wird, um spezifische Molekülverbindungen in einer Probe zu analysieren. Die Infrarotbereiche werden dabei in drei Kategorien, das ferne Infrarot ( $3 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ), das mittlere Infrarot ( $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ) und das nahe Infrarot ( $4000 - 12\,500 \text{ cm}^{-1}$ ). Zur Analytik wird häufig das mittlere Infrarot-Spektrum analysiert. Die IR-Strahlung liegt im höheren Wellenlängenbereich und ist für das menschliche Auge nicht sichtbar [119].

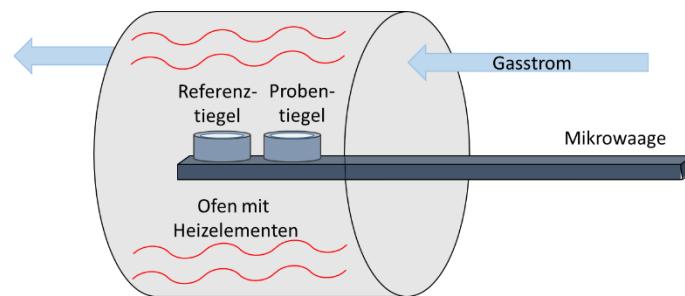
Durch die Energie, die beim Auftreffen auf die Probe von den Molekülen absorbiert wird, werden diese Moleküle angeregt und reagieren mit spezifischen Signalen: Eine Valenzschwingung, oder Streckschwingung zeigt eine Änderung der Bindungslänge in der Bindungsachse (Dehnung oder Stauchung). Bei der Deformationsschwingung ändert sich der Bindungswinkel in einer Ebene und es kommt zu einer Schaukelschwingung oder Scher-Deformationsschwingung. Eine Deformationsschwingung aus einer Ebene heraus ist stets eine Drehschwingung oder eine Wippschwingung. Jede chemische Verbindung besitzt ein individuelles Spektrum, das die einzelnen Molekülverbindungen anzeigt.

Abhängig von der Messmethode erfolgt die Probenvorbereitung verschieden. Bei der Messung über einen ATR-Kristall (attenuated total reflexion) können sowohl Flüssigkeiten als trockene Materialien vermessen werden. Der Strahlengang trifft auf die Probe und wird zum Teil reflektiert. Aus dem Abgleich des reflektierten Strahles mit dem Referenzstrahl ergibt sich das (indirekte) materialspezifische Spektrum. Eine Alternative dazu ist die Messung über eine Kaliumbromid-Tablette (KBr). Hierzu wird die Probe wasserfrei getrocknet und zusammen mit KBr sehr fein gemahlen. Das Pulver wird unter hohem Druck so lange gepresst, bis eine klare Tablette dabei entsteht. Der Strahlengang führt nun direkt durch die Tablette und kann (direkt) über Transmission und Absorption bestimmt werden.

### 3.4 Thermogravimetrie

Die thermogravimetrische Analyse (TGA) wird genutzt, um zeit- und temperaturabhängige Massenveränderungen während der Verbrennung einer Probe zu beobachten. Das Verfahren nutzt dabei aus, dass organische Materialien i.d.R. bei Temperaturen bis 1000 °C verbrennen, wodurch Rückschlüsse auf die Zusammensetzung der Probe gezogen werden können. Anorganische Materialien verbrennen bei diesen Temperaturen nicht.

Eine trockene Probe wird hierbei in einem inerten Mikrotiegel aus Keramik verbrannt. Dieser Tiegel befindet sich auf einer Mikrowaage im Ofen, wodurch der genaue Massenverlust über die Zeit bzw. Temperaturänderung verfolgt werden kann. Thermoelemente kontrollieren die genaue Temperatur der Probe und des Heizraumes. Um chemische Reaktionen bei hoher Temperatur zu vermeiden, wird der Ofen mit Stickstoff oder anderen Gasen gespült, wie in Abbildung 3.3 zu sehen ist.



**Abbildung 3.3: Aufbau der Heizkammer der Thermogravimetrie**

Neben der tatsächlichen Massenänderung der Probe wird ebenfalls die Geschwindigkeit der Massenänderung protokolliert (differenzierte thermogravimetrische Kurve). Diese Daten ermöglichen selbst schwach ausgeprägte Massenänderungen als Peaks darzustellen und so die genaue Verbrennungstemperatur zu bestimmen. Ein weiterer Datensatz des Wärmestroms gibt Auskunft, ob eine Massenänderung exotherm oder endotherm, also ob eine Verbrennung oder Reaktion stattgefunden hat.

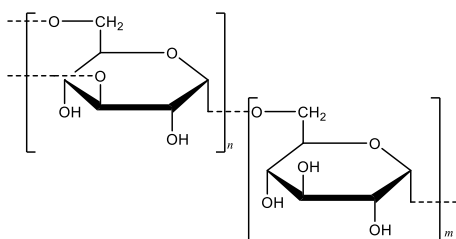
## 4. Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern mittels Grenzflächenpolymerisation in inverser (W/O) Emulsion

Die Synthese von Kern-Schale Kapseln mit wässrigem Kern, der verschiedene lösliche Komponenten enthält, eröffnet viele Anwendungsfelder und wird intensiv erforscht.

Taheri et al. nutzten beispielsweise Kartoffelstärke und das Isocyanat TDI zur Herstellung von quervernetzten Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern, um Silberoxid-Nanopartikel mit antimikrobiellen Eigenschaften in die Kapselschale zu verankern [120]. Weiter synthetisierten Fichter et al. quervernetzte Nanokapseln mit wässrig gelöstem Dexamethason als Kernmaterial, um so die entzündungshemmenden Eigenschaften des Glukokortikoides gezielt anzuwenden und unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren [121]. Die Synthesen fanden allerdings jeweils in inverser Miniemulsion in Batch-Synthesen statt und sind somit auf das Reaktorvolumen eines Ansatzes begrenzt. Sollen diese oder ähnliche Anwendungen für industrielle bzw. therapeutische Ansätze genutzt werden, müssen sie in großem Volumen und hoher Reproduzierbarkeit umgesetzt werden können.

Das angewandte Verfahren des vorliegenden Kapitels beruht auf einer inversen (W/O) Emulsion, wobei die dispergierte Phase aus dem in Wasser gelösten Polysaccharid Dextran und gelöstem Natriumchlorid besteht. Die kontinuierliche Phase enthält das Tensid Polyglycerin-Polyricinoleat (PGPR) und wird später mit dem Diisocyanat Lupranat versetzt, das an der Grenzfläche zu den Tropfen mit dem Dextran reagieren soll (vgl. Kapitel 2.3.2.2). Die Reaktion wird zunächst im Batch-Verfahren durchgeführt und das Verfahren anschließend auf einen kontinuierlichen Prozess mit mikrostrukturierten Bauteilen übertragen, um die Grundlagen für industrielle Maßstäbe zu ermöglichen.

Dextran ist ein natürlich vorkommendes Polysaccharid, das von verschiedenen Bakterien aus Saccharose hergestellt wird. Die langen Glukoseketten besitzen ein mittleres Molekulargewicht von 10.000 bis 50.000.000 g/mol, wobei jede Glukoseeinheit 2-3 funktionelle OH-Gruppen besitzt.



**Abbildung 4.1: Strukturformel von Dextran**

Das Molekül wird je nach Ursprungsbakterium und Spezifikation in verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens eingesetzt, wie in Backwaren, Kosmetik, Klebern oder Wandfarbe, außerdem wird der Reinstoff zur Herstellung von Blut-Plasma-Ersatzmitteln eingesetzt. Die Verwendung von Dextran als Kapselmaterial bietet sich besonders aufgrund von dessen Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit an. Spezifische Enzyme können das Polymer an verschiedenen Stellen angreifen und aufspalten, wodurch die Freisetzung gesteuert werden

kann. Aufgrund vieler OH-Gruppen des Moleküls, kann dieses sehr einfach durch Isocyanate modifiziert werden und eignet sich daher als natürliches Polymer für die Herstellung von quervernetzten Dextran-Kapseln mit hydrophilem Kern mittels der Grenzflächenpolymerisations-Technik (vgl. 2.3.2.2). Die Freisetzung aus quervernetzten Dextran-Kapseln erfolgt durch Aufquellen des Kapselmaterials und Bilden von porösen Strukturen oder durch enzymatische Spaltung, wodurch das verkapselte Material durch Diffusion freigesetzt wird [69, 122].

Das eingesetzte Tensid Polyglycerin-Polyricinoleat (PGPR) in der organischen Phase besitzt die Zulassung als Hilfsstoff in der Lebensmittelindustrie und wird unter anderem zur Einstellung der Viskosität von Schokolade eingesetzt (Zusatzstoff E476). Das Diisocyanat Lupranat M20S (Polymethylene Polyphenylpolyisocyanate, BASF) ist ein oligomeres Diisocyanat mit durchschnittlich 2,7 funktionellen NCO-Gruppen pro Molekül, das hauptsächlich zur Herstellung von steifen und flexiblen Schaumstoffpolymeren eingesetzt wird. Es zeichnet sich durch eine leicht herabgesetzte Reaktivität gegenüber den Standard-Diisocyanaten TDI und IPDI aus, was eine bessere Kontrollierbarkeit der Reaktion gewährleistet. Gleichzeitig bietet die Handhabbarkeit des Stoffes einige Vorteile, da es bei Raumtemperatur einen sehr geringen Dampfdruck besitzt und somit kaum giftige Dämpfe absondert.

Im Folgenden werden die Versuchsparameter dargestellt, die zur Untersuchung der Einflussfaktoren herangezogen wurden. Dazu werden im Batch der Einfluss verschiedener Isocyanat-Mengen, der Einfluss eines Katalysators und die Reaktionstemperatur untersucht. Im mikrofluidischen System werden darauf aufbauend der Einfluss der Temperatur unter Anwendung verschiedener Flussraten und Isocyanat-Anteile untersucht. Außerdem wird das Phasenverhältnis von wässriger zu organischer Phase untersucht und der Anteil an Dextran und Salz variiert. Die Ergebnisse werden im Anschluss in Kapitel 4.2 dargestellt und diskutiert.

## 4.1 Experimenteller Teil

### 4.1.1 Batch-Verfahren

Das Verfahren wird in inverser (W/O) Emulsion durchgeführt. Die kontinuierliche Phase besteht aus 3 g Chloroform und 4 g Cyclohexan und wird im Folgenden als organische Phase bezeichnet. Die disperse Phase besteht aus 100 mg Dextran, gelöst bei 55 °C in 1,3 mL VE-Wasser und abgekühlt auf Raumtemperatur, mit verschiedenen Anteilen an Natriumchlorid (NaCl). Wenn nicht anders beschrieben, wurde zur US-Homogenisierung jeweils ein ¼" US-Stab verwendet. Das verwendete oligo-Isocyanat Lupranat M20S, nachfolgend Lupranat genannt, stammt von Firma BASF, Ludwigshafen und hat eine mittlere Funktionalität von 2,7. Am Ende der Reaktion liegen die Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern dispergiert in der organischen Phase vor und werden nach der Reinigung in dieser charakterisiert.

#### 4.1.1.1 Einfluss der Diisocyanatmenge und der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung

Es werden jeweils 20 mg NaCl in der dispersen Phase gelöst und in 10,6 g organischer Phase mit 150 mg PGPR unter Rühren bei 800 rpm für 10 Minuten dispergiert. Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels US-Stab homogenisiert: 120 s US bei 70 % Amplitude, gepulst mit 20 s US und 10 s Pause. In 7,0 g

organischer Phase mit 13,5 mg PGPR werden 82 mg, 123 mg und 164 mg Lupranat gelöst und langsam über eine Spritze zu den Emulsionen getropft. Jede Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur und bei 45 °C durchgeführt. Die eingesetzten Mengen und Reaktionstemperaturen sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst:

**Tabelle 4.1: Einfluss von Lupranatmenge und Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung**

Probe	Lupranat [mg]	OH/NCO	T [°C]
Dex_01	82	1:1	23
Dex_02	82	1:1	45
Dex_03	123	1:1,5	23
Dex_04	123	1:1,5	45
Dex_05	123	1:2	23
Dex_06	164	1:2	45

#### 4.1.1.2 Einfluss eines Katalysators auf die Kapselbildung

Der Einsatz eines Katalysators kann die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich Erhöhen und die Selektivität der Vernetzungsreaktion steigern. Die vorliegende Versuchsreihe untersucht den Einfluss des Katalysators DBTL auf die Kapselbildung von Dextran zur Verkapselung einer NaCl-Lösung.

Es werden jeweils 200 mg NaCl in der dispersen Phase gelöst und in 10,6 g organischer Phase mit 150 mg PGPR unter Rühren bei 800 rpm für 10 Minuten dispergiert. Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels US-Stab homogenisiert: 120 s US bei 70 % Amplitude, gepulst mit 20 s US und 10 s Pause. In 7,0 g organischer Phase mit 13,5 mg PGPR werden 123 mg, 164 mg und 200 mg Lupranat gelöst. In 3,0 g CHCl<sub>3</sub> werden jeweils 10 % DBTL bez. auf Lupranat gelöst. Die Lösungen werden gemischt und langsam über eine Spritze zu den Emulsionen getropft. Parallel dazu wird jede Reaktion ohne Katalysator durchgeführt. Die Reaktionstemperatur beträgt 45 °C.

**Tabelle 4.2: Einfluss eines Katalysators und verschiedener Lupranatmengen auf die Kapselbildung**

Probe	Lupranat [mg]	OH/NCO	DBTL [mg]	T [°C]
Dex_07	123	1:1,5	0	45
Dex_08	123	1:1,5	12	45
Dex_09	164	1:2	0	45
Dex_10	164	1:2	16	45
Dex_11	200	1:2,4	0	45
Dex_12	200	1:2,4	20	45

### 4.1.2 Kontinuierlicher Prozess

#### 4.1.2.1 Flow Chart & Systemspezifikationen

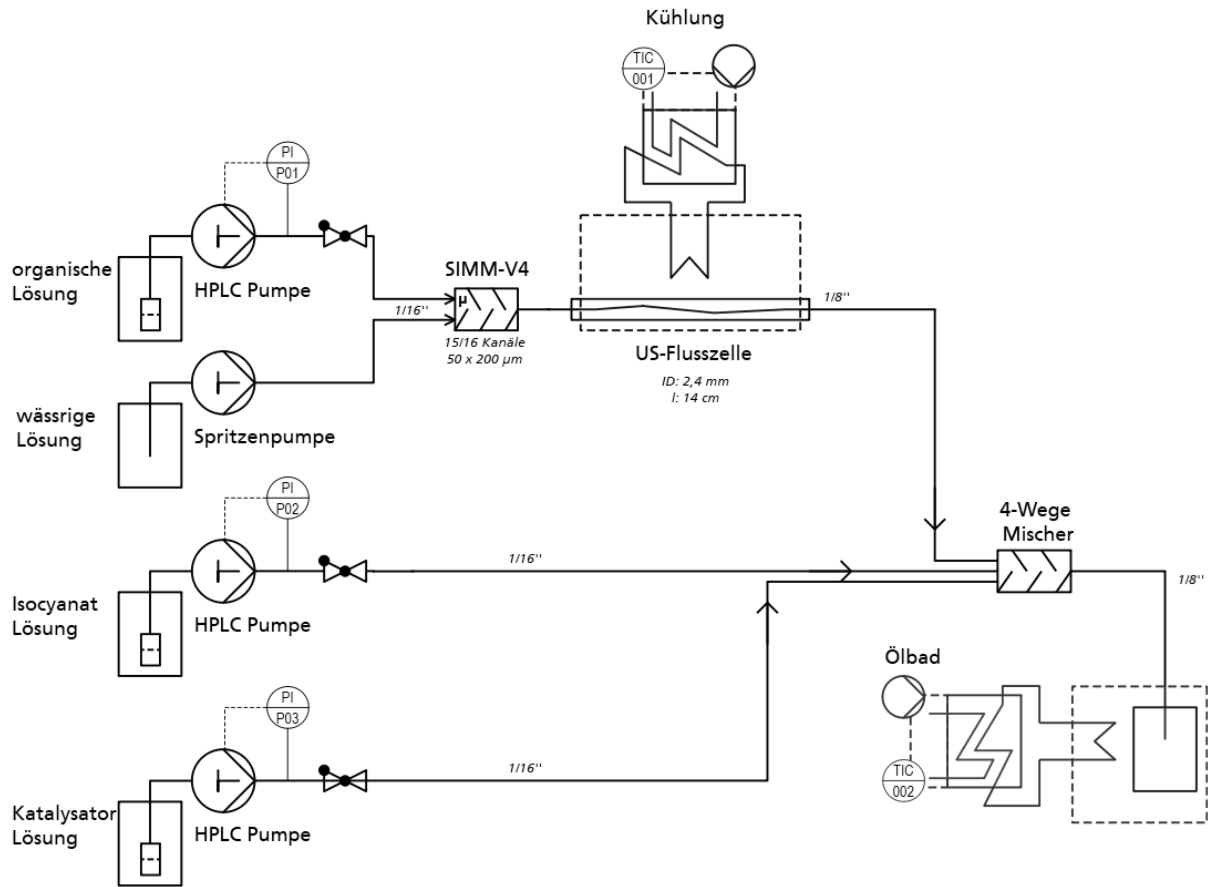


Abbildung 4.2: Flow Chart zur Synthese von quervernetzten Polyurethan-Mikrokapseln mit wässrigem Kern

Tabelle 4.3: Geräte zum Aufbau einer mikrofluidischen Anlage

Gerät	Spezifikation
HPLC Pumpe (3x)	Knauer P4.1S, 10 mL Edelstahl Pumpkopf
Spritzenpumpe	Nexus 3000 Chemyx 50 mL Edelstahl Spritze
Mikromischer	Fraunhofer IMM SIMM-V4, 15/16 Kanäle á 30 * 200 µm
US-Flusszelle	Hielscher Durchflusszelle UIS250 Dmini, ID: 2,4 mm, l: 14 cm
4-Wege Mischer	Valco Kreuz-Stück SS, 1/16''
Rückschlagventile (3x)	Backpressure regulator Edelstahl, 750 psi (52 bar), 16''

Die kontinuierliche Phase besteht aus gleichen Masseanteilen  $\text{CHCl}_3$  und Cyclohexan und wird im Folgenden als organische Phase bezeichnet. Die organische Phase bildet zusammen mit 1,542 wt % PGPR die kontinuierliche Phase, die zur Emulgierung der dispersen Phase genutzt wird. Die disperse Phase besteht aus 1,0 g Dextran und 2,0 g NaCl, gelöst in 13 mL VE-Wasser. Die Vernetzer-Lösung besteht aus 6 wt% Lupranat in organischer Phase. Der Katalysator wird getrennt von Lupranat gefördert, um ein vorzeitiges Reagieren zu vermeiden. Diese Lösung besteht aus 0,6 wt% DBTL in organischer Phase (10 % bez. Lupranat).

#### 4.1.2.2 Einfluss von Reaktionstemperatur, Flussraten, Lupranatanteil auf die Kapselbildung

Um den Einfluss der Reaktionstemperatur zu überprüfen, findet die Reaktion ähnlich wie im Batch-Prozess simultan bei Raumtemperatur und bei 45 °C statt. Die Emulgierung wird bei verschiedenen Flussraten durchgeführt, die in Tabelle 4.4 zusammengefasst sind:

**Tabelle 4.4: Einfluss verschiedener Flussraten und Reaktionstemperaturen auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]				OH/NCO	T [°C]
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL		
Dex_13	0,1	0,8	0,1	0,1	1:1	23
Dex_14	0,1	0,8	0,1	0,1	1:1	45
Dex_15	0,1	0,8	0,2	0,2	1:2	23
Dex_16	0,1	0,8	0,2	0,2	1:2	45
Dex_17	0,2	1,6	0,4	0,4	1:2	23
Dex_18	0,2	1,6	0,4	0,4	1:2	45

Abhängig von der Flussrate werden verschiedene Größen der entstandenen Tropfen und Mikrokapseln erwartet. Es gilt wiederum, dass die Tropfengröße mit steigender Flussrate im Mikromischer aufgrund steigender Scherkräfte kleiner wird, gleichzeitig der Einfluss der Ultraschallzelle durch die sinkende Verweilzeit abnimmt. Bei steigendem NCO-Anteil wird eine stärkere Vernetzung erwartet.

#### 4.1.2.3 Einfluss des Flussratenverhältnisses auf die Emulgierung

Wie bereits in anderen Studien gezeigt wurde, spielt das Phasenverhältnis der wässrigen Phase zur organischen Phase eine große Rolle, wenn Mikrokapseln mittels Grenzflächenpolymerisation hergestellt werden sollen. In einer vorangegangenen Studie konnten bereits Gelatine-Mikrokapseln erfolgreich bei einem Phasenverhältnis von 1:10 hergestellt werden [69]. Es wurde beobachtet, dass es bei geringeren Phasenverhältnissen zu Quervernetzungen zwischen den einzelnen Kapseln kommen kann und sich so große Netzwerke aus einzelnen Kapseln bilden können. Um das optimale Verhältnis der wässrigen zur organischen Phase zu ermitteln, werden im Folgenden die Flussratenverhältnisse (W/O) von 1:8 bis 1:12 angewendet und im Hinblick auf die resultierende Kapselgröße und deren Verteilung analysiert. Die Reaktion fand dabei jeweils über Nacht bei 45 °C statt. Die Parameter sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst:

Tabelle 4.5: Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse (W/O) auf die Kapselbildung

Probe	Flussraten [mL/min]				Verdünnung
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL	
Dex_18	0,2	1,6	0,4	0,4	1:8
Dex_19	0,2	1,8	0,4	0,4	1:9
Dex_20	0,2	2,0	0,4	0,4	1:10
Dex_21	0,2	2,2	0,4	0,4	1:11
Dex_22	0,2	2,4	0,4	0,4	1:12

#### 4.1.2.4 Einfluss der Lupranatmenge auf die Kapselbildung

Die kontrollierte Freisetzung aus einer Mikrokapsel bzw. der Schutz des Verkapselungsmaterials kann über den Vernetzungsgrad der Kapselhülle gesteuert werden. Eine dichtere Vernetzung führt hierbei zu einer langsameren Freisetzung und einem effektiveren Schutz, da die Diffusion durch die Kapselwand stark eingeschränkt ist. Wird der Vernetzeranteil zu hoch, können sich Quervernetzungen zwischen den Kapseln bilden. Die Kapseln Dex\_23 bis Dex\_28 werden mit verschiedenem Anteil an Vernetzer hergestellt.

Die Reaktion der Probe Dex\_23 wird ohne die Zugabe von Dextran durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Vernetzungsreaktion des Lupranates auch mit den OH-Gruppen des Tensides PGPR stattfinden kann. Wie bereits in Kapitel 2.3.2.2 beschrieben wurde, findet die Reaktion von NCO-Gruppen mit verschiedenen reaktiven Partnern statt. So kann das Isocyanat auch mit niedrigsten Anteilen an Restfeuchte in den organischen Medien oder mit den OH-Gruppen von Glasgefäßen reagieren und eine Vernetzungsreaktion durchführen. Bei der Reaktion mit den Restanteilen Wasser reagiert dieses zunächst mit einer NCO-Gruppe, wodurch CO<sub>2</sub> und NH<sub>2</sub> entstehen und NH<sub>2</sub> wiederum mit einer weiteren NCO-Gruppe zu Polyurea reagieren kann.

Tabelle 4.6: Einfluss der Lupranatmenge auf die Kapselbildung

Probe	Flussraten [mL/min]				T [°C]	OH/NCO
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL		
Dex_23*	0,2	2,0	0,4	0,4	45	0:1
Dex_24	0,2	2,0	0,2	0,2	45	1:1
Dex_25	0,2	2,0	0,4	0,4	45	1:2
Dex_26	0,2	2,0	0,6	0,6	45	1:3
Dex_27	0,2	2,0	0,8	0,8	45	1:4
Dex_28	0,2	2,0	1,0	1,0	45	1:5

\* Probe Dex\_23 ohne Dextran

#### 4.1.2.5 Einfluss des Dextran Gehaltes auf die Kapselbildung

Die folgenden Versuche untersuchen die Kapselbildung bei doppelter Dextran-Menge in der wässrigen Phase (2,0 g Dextran/ 2,0 g NaCl/ 13 mL H<sub>2</sub>O), um festzustellen, ob die zunehmende Viskosität der wässrigen Phase mit doppelter Polysaccharid-Menge einen Effekt auf die Tropfenbildung hat.

**Tabelle 4.7: Einfluss der Dextranmenge auf die Kapselbildung bei verschiedenen Lupranat-Mengen**

Probe	Flussraten [mL/min]				T [°C]	OH/NCO
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL		
Dex_29	0,2	2,0	0,4	0,4	45	1:1
Dex_30	0,2	2,0	0,8	0,8	45	1:2
Dex_31	0,2	2,0	1,2	1,2	45	1:3

#### 4.1.2.6 Einfluss des Salzgehaltes auf die Kapselbildung

Ziel dieses Versuchsteiles ist es, eine möglichst hohe Konzentration an gelöstem Natriumchlorid bis hin zur Löslichkeitsgrenze von 356 g/L in Polyurethan-Kapseln zu verkapseln. Hierzu werden für die Probe Dex\_32 insgesamt 3,0 g NaCl und 1,0 g Dextran in 13 mL H<sub>2</sub>O gelöst ( $\cong$  230 mg/mL). Die Probe Dex\_33 enthält 4,65 g NaCl und 1,0 g Dextran in 13 mL H<sub>2</sub>O (Löslichkeitsgrenze  $\cong$  356 mg/mL)

**Tabelle 4.8: Einfluss der Salzkonzentration auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]				Salz- konzentration [mg/mL]	T [°C]	OH/NCO
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL			
Dex_32	0,2	2,0	0,4	0,4	230	45	1:2
Dex_33	0,2	2,0	0,6	0,6	356	45	1:2

#### 4.1.2.7 Methodentransfer: Verkapselung von Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

Abschließend wird die entwickelte Methode genutzt, um ein weiteres Salz unter gleichen Bedingungen zu verkapseln. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> besitzt eine Löslichkeitsgrenze von ca. 77 mg/ mL und wird in Konzentrationen der Löslichkeitsgrenze und 50% davon verkapselt. Hierzu werden 500 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Dex\_34,  $\cong$  38 mg/mL) bzw. 1,0 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Dex\_35,  $\cong$  77 mg/mL) zusammen mit jeweils 1,0 g Dextran in 13 mL H<sub>2</sub>O gelöst und nach den Parametern in Tabelle 4.9 weiter verarbeitet. Es wird jeweils der Einfluss der Lupranat-Menge auf die Kapselbildung untersucht.

**Tabelle 4.9: Herstellung von Polyurethan-Mikrokapseln mit Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> als Kernmaterial**

Probe	Flussraten [mL/min]				Salz- konzentration [mg/mL]	T [°C]	OH/NCO
	Dextran/ NaCl/ H <sub>2</sub> O	CyHex/CHCl <sub>3</sub>	Lupranat	DBTL			
Dex_34	0,2	2,0	0,4	0,4	38	45	1:2
Dex_35	0,2	2,0	0,4	0,4	77	45	1:2

## 4.2 Ergebnisse & Diskussion

Die Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern mittels Grenzflächenpolymerisation in inverser W/O Emulsion ist eine bereits vielfach angewandte Methode, die bisher stets im Batch Prozess durchgeführt wurde. Hierzu findet sich eine Vielzahl an wissenschaftlichen Publikationen aus den Bereichen Drug Delivery, Lebensmittelindustrie und Agrarwissenschaft [123–126].

Mittels Grenzflächenpolymerisation des Polysaccharides Dextran wurden quervernetzte Polyurethan-Kapseln bereits als geeignetes Kapselmaterial zum Kolon-Targeting identifiziert [122]. Weitere Grenzflächenpolymerisation mittels Isocyanaten wurden beispielsweise mit Gelatine und Alginat durchgeführt [69, 127]. Die Freisetzung des verkapselten Inhaltes kann dabei über verschiedene Trigger erfolgen, wie Temperatur, UV-Licht, pH-Wert, Enzymaktivität oder Zeitgesteuert. Hierbei bilden sich Poren in der Kapselwand, durch die das Verkapselungsmaterial langsam zum Umgebungsmedium hin diffundieren kann. Je dicker die Kapselschale bzw. dichter die Quervernetzung des Wandmaterials ist, desto langsamer findet die Freisetzung statt.

Es findet sich keine aktuelle Literatur, die das Verfahren der Grenzflächenpolymerisation in einer inversen W/O Emulsion in einem kontinuierlichen Verfahren umsetzt. Daher beschäftigen sich die folgenden Versuchsreihen zunächst mit der Synthese der beschriebenen Polyurethan-Kapseln im Batch und überführen den Prozess im Anschluss daran auf ein kontinuierliches Verfahren unter Anwendung von mikrostrukturierten Bauteilen.

## 4.2.1 Batch-Verfahren

### 4.2.1.1 Einfluss der Lupranatmenge und der Reaktionstemperatur

Anhand der vorliegenden Versuchsreihe wurde der Einfluss verschiedener Vernetzer-Mengen bei unterschiedlicher Temperatur auf die Kapselbildung der Dextran-Kapseln im Batch untersucht. Die Lupranatmenge wurde so berechnet, dass die Anzahl der funktionellen OH-Gruppen des Dextran und der reaktiven NCO-Gruppen des Lupranat in festgelegten Verhältnissen zueinander vorliegen, um eine kontrollierte Reaktion zu gewährleisten. Die DLS-Daten zu den zugehörigen Experimenten sind in Tabelle 4.10 zusammengefasst.

**Tabelle 4.10: DLS Daten zum Einfluss von Lupranatmenge und Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung**

Probe	OH/NCO	Temperatur [°C]	Dz [nm]	SD [nm]	PDI
Dex_01	1:1	23	800	385	2,50
Dex_02	1:1	45	625	250	1,99
Dex_03	1:1,5	23	1057	565	2,56
Dex_04	1:1,5	45	1274	474	1,87
Dex_05	1:2	23	1653	575	2,00
Dex_06	1:2	45	N/A*		

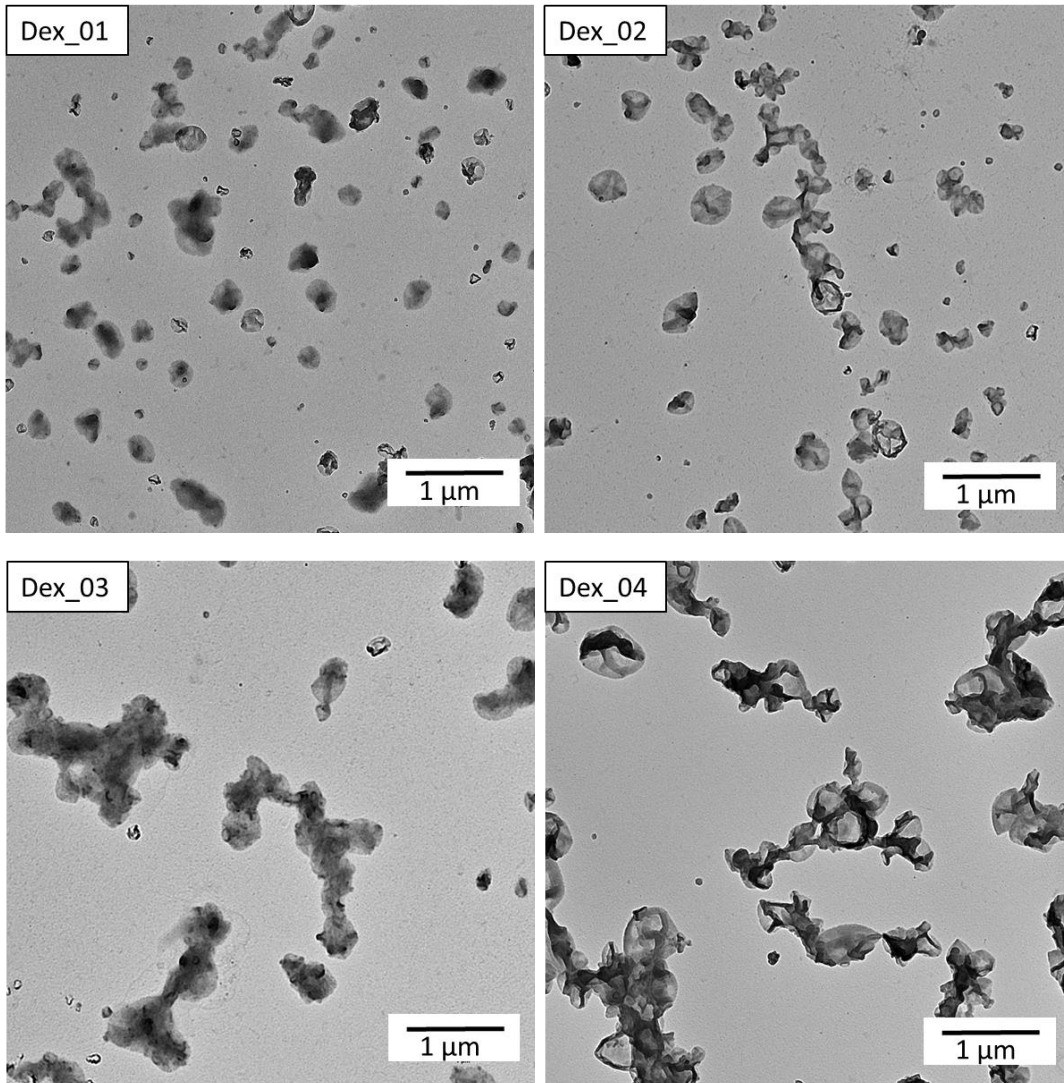
\* nicht messbar

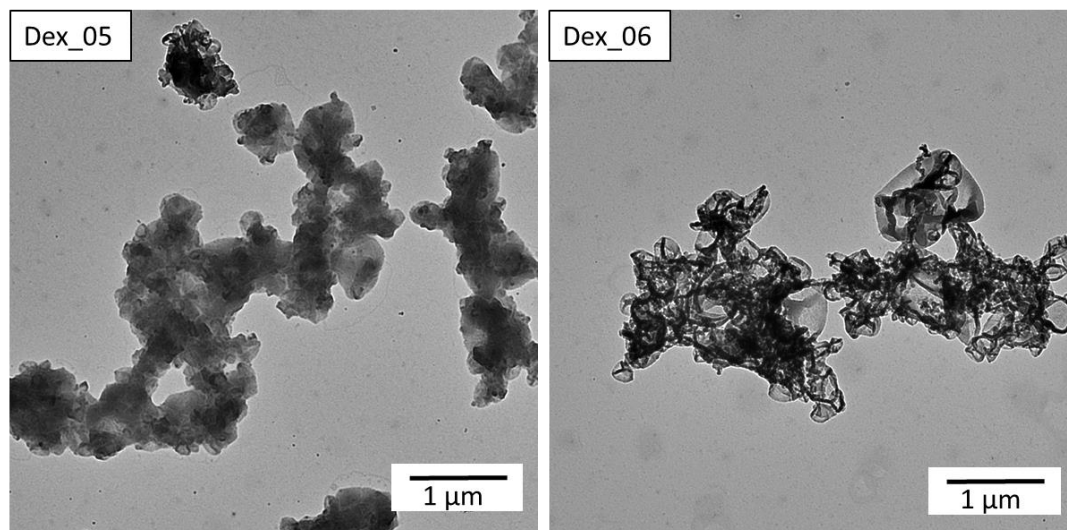
Die Reaktion wurde bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, um die Reaktion zwischen den funktionellen Gruppen zu beschleunigen. Die Reaktion zwischen NCO- und OH-Gruppen läuft bei Raumtemperatur sehr langsam ab, was durch Erhöhen der Temperatur beschleunigt werden kann. Lupranat ist ein oligomeres, hoch viskoses und mehrwertiges Isocyanat, das im Vergleich zu TDI (Toluol-diisocyanat) eine deutlich herabgesetzte Reaktionsgeschwindigkeit hat. Solange die Kapseln noch keine stabile Kapselwand besitzen, besteht die Gefahr, dass die einzelnen Tropfen miteinander verschmelzen oder beim Aufeinandertreffen in der Emulsion Quervernetzungen zwischen den verschiedenen Tropfen entstehen.

Aus den Daten wird deutlich, dass die Kapseln mit steigendem Anteil an Vernetzer innerhalb einer Temperatur (23 bzw. 45 °C) größer werden. Gleichzeitig sind die Kapseln bei 45 °C und gleichem Vernetzeranteil kleiner als die bei 23 °C Reaktionstemperatur. Die zugehörigen TEM-Aufnahmen sind in Abbildung 4.3 dargestellt und bestätigen die DLS-Daten. Die Kapseln, die bei Raumtemperatur hergestellt wurden erscheinen im Vergleich zu den Kapseln bei 45 °C Reaktionstemperatur undefinierter und sind untereinander quervernetzt. Im Vergleich dazu sind die Kapseln bei höherer Temperatur klarer gegeneinander abgegrenzt. Eine Tendenz zu größeren oder kleineren Kapselgrößen lässt sich anhand der TEM-Abbildungen zwischen den Temperaturen nicht unterscheiden, sind allerdings anhand der DLS Daten nachvollziehbar. Auch Frere et. al beobachteten in ihrer Studie, dass die Polykondensation an Grenzflächen zwischen Isocyanaten und Polymeren bei höheren

Temperaturen deutlich schneller abläuft [128]. Die vollständige Reaktion bei Raumtemperatur benötigt laut Freire mehrere Tage.

Die Menge an verkapseltem NaCl (20 mg) entspricht dem Einsatz als osmotisch aktiver Substanz bei der Verkapselung hydrophiler Flüssigkeiten und kann Tropfenwachstum durch Ostwald-Reifung verhindern. In den späteren Versuchen wurde die Menge an NaCl zunächst auf 200 mg und abschließend bis zur Löslichkeitsgrenze auf 465 mg/ 1,3 mL erhöht.





**Abbildung 4.3: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 20 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat bei 23°C bzw. 45°C**

#### 4.2.1.2 Einfluss eines Katalysators auf die Kapselbildung

Wie in dem vorangehenden Kapitel besprochen, kann die Reaktionsgeschwindigkeit von Isocyanaten durch verschiedene Einflussfaktoren gesteuert werden. Neben der Temperatur, die bereits untersucht wurde, wird in der folgenden Versuchsreihe der Einfluss des Katalysators Dibutylzinnlaurat (DBTL) untersucht. Der Katalysator wird häufig in der Synthese von Polyurethan verwendet. Hier beeinflusst DBTL eine der beiden reaktiven Komponenten durch deren Polarisierung und begünstigt die Reaktion des Isocyanats mit der Hydroxylgruppe des Dextran.

Die nachfolgenden Versuche werden bei 45 °C Reaktionstemperatur und vergleichsweise mit und ohne DBTL durchgeführt. Das Ziel ist es, hoch konzentrierte Salz zu verkapseln, daher wird die doppelte Menge von NaCl im Bezug zu Dextran verwendet: 100 mg Dextran + 200 mg NaCl + 1,3 mL VE-Wasser.

**Tabelle 4.11: DLS Daten zum Einfluss eines Katalysators und verschiedener Lupranatmengen auf die Kapselbildung**

Probe	OH/NCO	10 % DBTL (bzgl. Lupranat)	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_07	1:1,5	Nein	836	439
Dex_08	1:1,5	Ja	795	366
Dex_09	1:2	Nein	2436	1281
Dex_10	1:2	Ja	725	310
Dex_11	1:2,4	Nein	2825	1373
Dex_12	1:2,4	Ja	707	271

In Tabelle 4.11 sind die DLS Daten der untersuchten Proben zusammengefasst. Im direkten Vergleich der katalysierten und unkatalysierten Proben wird deutlich, dass die katalysierten Kapseln zum Teil deutlich kleinere, mittlere Durchmesser besitzen, als deren unkatalysierten Partner und gleichzeitig der PDI stark sinkt. Bedingt wird dies vermutlich wiederum durch die höhere Reaktionsgeschwindigkeit des Lupranates, bedingt durch die Kombination von höherer Reaktionstemperatur und Katalysator. Neben der Reaktionsgeschwindigkeit erhöht DBTL zusätzlich die Selektivität der Polyaddition. Isocyanate gehen eine Vielzahl chemischer Reaktionen ein, die bei Raumtemperatur verschiedenen Reaktionsraten unterliegen: Aliphatische Amine > Aromatische Amine > Primäre Alkohole > Wasser > Sekundäre Alkohole > Tertiäre Alkohole > Phenol > Carbonsäure > Urea > Amide > Urethan.

Da in dem vorliegenden System keine Amine eingesetzt werden, konkurriert die Isocyanatreaktion zwischen primären Alkoholen, Wasser und sekundären Alkoholen. Sollte die Reaktion mit Wasser katalysiert werden, werden in der Mikroverkapselung typischerweise tertiäre Amine eingesetzt, die Katalyse mit Alkoholen erfolgt durch den Einsatz von organo-metallischen Verbindungen wie DBTL [129, 130]. Abhängig vom genauen Prozess und den gewünschten Eigenschaften findet sich ebenso viel Literatur, in der Polyurethan-Mikrokapseln mit und ohne den Einsatz von Katalysatoren hergestellt werden [131].

Die TEM Aufnahmen bestätigen die Beobachtung hinsichtlich der Größe der Dextran-Kapseln. Das Verhältnis von OH/NCO = 1:1,5 und 1:2 liefern mit DBTL separate und klar definierte Kapseln. Der Einsatz des Katalysators erlaubt also auch mit einem Überschuss an Lupranat eine kontrollierte Vernetzungsreaktion. Der Grad der Vernetzung wiederum hat direkten Einfluss auf das Freisetzungsprofil der Kapseln. Wird der Isocyanatanteil weiter erhöht als bis zu dem Verhältnis 1:2, bilden sich erste Quervernetzungen zwischen den einzelnen Kapseln. Diese sind nicht erkennbar, wenn die Reaktion mit einem Katalysator beschleunigt wird, was bedeutet, dass auch die Querverbindungen ein Resultat der zu langsamen Vernetzungsreaktion sind.

Die TEM-Aufnahmen zeigen zudem die gleichmäßige Verkapselung des Salzes, das während der Probenvorbereitung für die TEM Aufnahmen trocknet und als Kristall ausfällt. Die Kristallgröße, also die Mengen an verkapseltem Salz steht in direktem Zusammenhang mit der Kapselgröße, was wiederum ein hohes Potential zur kontrollierten Verkapselung von Salzen darstellt. Die Menge an Salz pro Kapsel kann demnach sowohl über die Kapselgröße selbst als auch über die Menge an gelöstem Salz gesteuert werden.

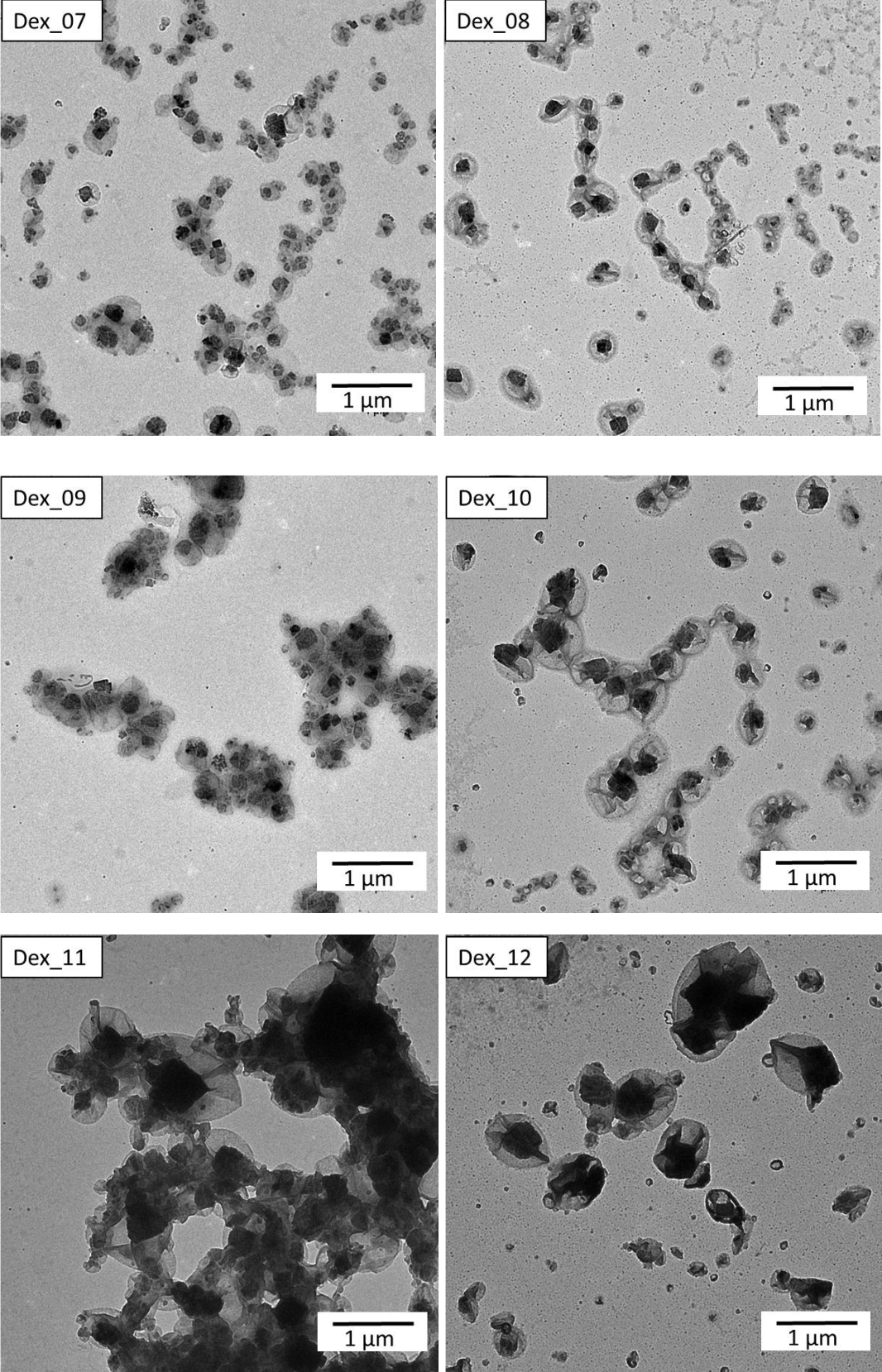
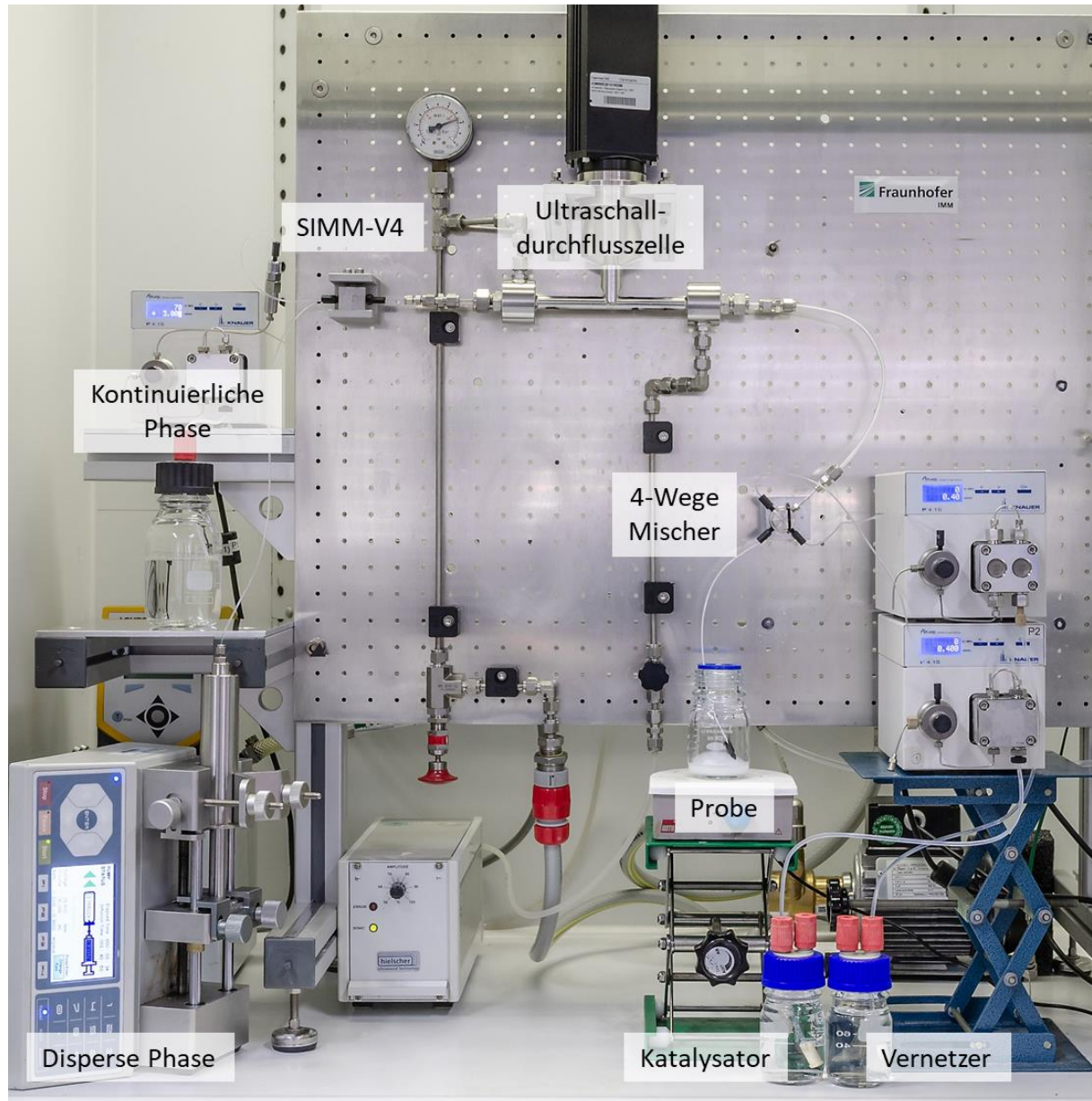


Abbildung 4.4: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat ohne Katalysator und mit DBTL als Katalysator

#### 4.2.2 Kontinuierlicher Prozess

Entsprechend des Flow Charts in Abbildung 4.2 wurde das mikrofluidische System aufgebaut. Die finale Versuchsanlage ist in Abbildung 4.5 zu sehen.



**Abbildung 4.5: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern**

Die Verkapselung des gelösten Salzes NaCl in quervernetzte Dextran-Kapseln wird im mikrofluidischen System durch den Einsatz verschiedener Stufen realisiert, die jeweils individuell (modular) miteinander kombiniert werden können. Wie bereits ausführlich in Kapitel 2.4 besprochen wurde, hängt die Wahl des Mikromischers von verschiedenen Faktoren ab. Bei der Verkapselung von gelöstem Salz ist keine Blockade des SIMM durch einzelne Partikel oder deren Agglomerate zu erwarten, gleichzeitig bringt bei diesem Mischer bereits eine geringere Flussrate eine effektivere Emulgierung im Vergleich zum CPMM. Daher wird die vorliegende Versuchsreihe mit dem SIMM-V4 Mikromischer mit 1,3 mm Auslass des Fraunhofer IMM zur Emulgierung und

einer US-Flusszelle (Hielscher) zur Homogenisierung der Tropfen durchgeführt. Der Vernetzer und der Katalysator werden jeweils über separate Vorlagegefäße und Pumpen gefördert und über einen 4-Wege-Mischer mit der Emulsion gemischt, um ein vorzeitiges Reagieren des Isocyanates mit Restfeuchte in den Lösungsmitteln zu minimieren.

Die kontinuierliche Phase besteht aus gleichen Masseanteilen  $\text{CHCl}_3$  und Cyclohexan und wird im Folgenden als organische Phase bezeichnet. Die organische Phase bildet zusammen mit 1,542 wt% PGPR die kontinuierliche Phase, die zur Emulgierung der dispersen Phase genutzt wird und wird mittels einer Knauer P4.1S HPLC Pumpe gefördert. Die disperse Phase besteht aus 1,0 g Dextran und 2,0 g NaCl, gelöst in 13 mL VE-Wasser und wird mittels einer Spritzenpumpe gefördert. Die Vernetzer-Lösung besteht aus 3 g Lupranat und 47 g organischer Phase. Der Katalysator wird getrennt von Lupranat gefördert, um ein vorzeitiges reagieren zu vermeiden. Diese Phase besteht aus 0,3 g DBTL und 49,7 g organischer Phase (10 % bez. Lupranat). Beide Phasen werden mittels einer Knauer P4.1S HPLC Pumpe gefördert

#### 4.2.2.1 Einfluss der Reaktionstemperatur, Flussraten, Lupranat-Menge

Die erste Versuchsreihe beschäftigt sich mit den Zusammenhängen von Flussraten, Reaktionstemperatur und Lupranat-Menge mit der Kapselbildung in dem dargestellten mikrofluidischen System.

In Tabelle 4.12 sind die verwendeten Gesamtflussraten und die Reaktionstemperatur mit den entsprechenden DLS-Daten zusammengefasst. Es wird deutlich, dass die mittlere Partikelgröße zunächst unabhängig von der Flussrate bei einer Reaktionstemperatur von 45 °C stets kleiner sind als unter gleichen Flussraten bei Raumtemperatur. Dies bestätigt die Vermutung aus den Batch-Prozessen, dass die Tropfen zwischen ihrer Formierung und der Quervernetzung der Oberfläche miteinander verschmelzen können, da die Reaktion bei 23 °C zu langsam stattfindet, um die Tropfenform zu stabilisieren. Dieses Phänomen lässt sich bei höherer Reaktionstemperatur vermeiden, wodurch eine schnellere Quervernetzung des Lupranats mit dem Dextran ausgelöst wird.

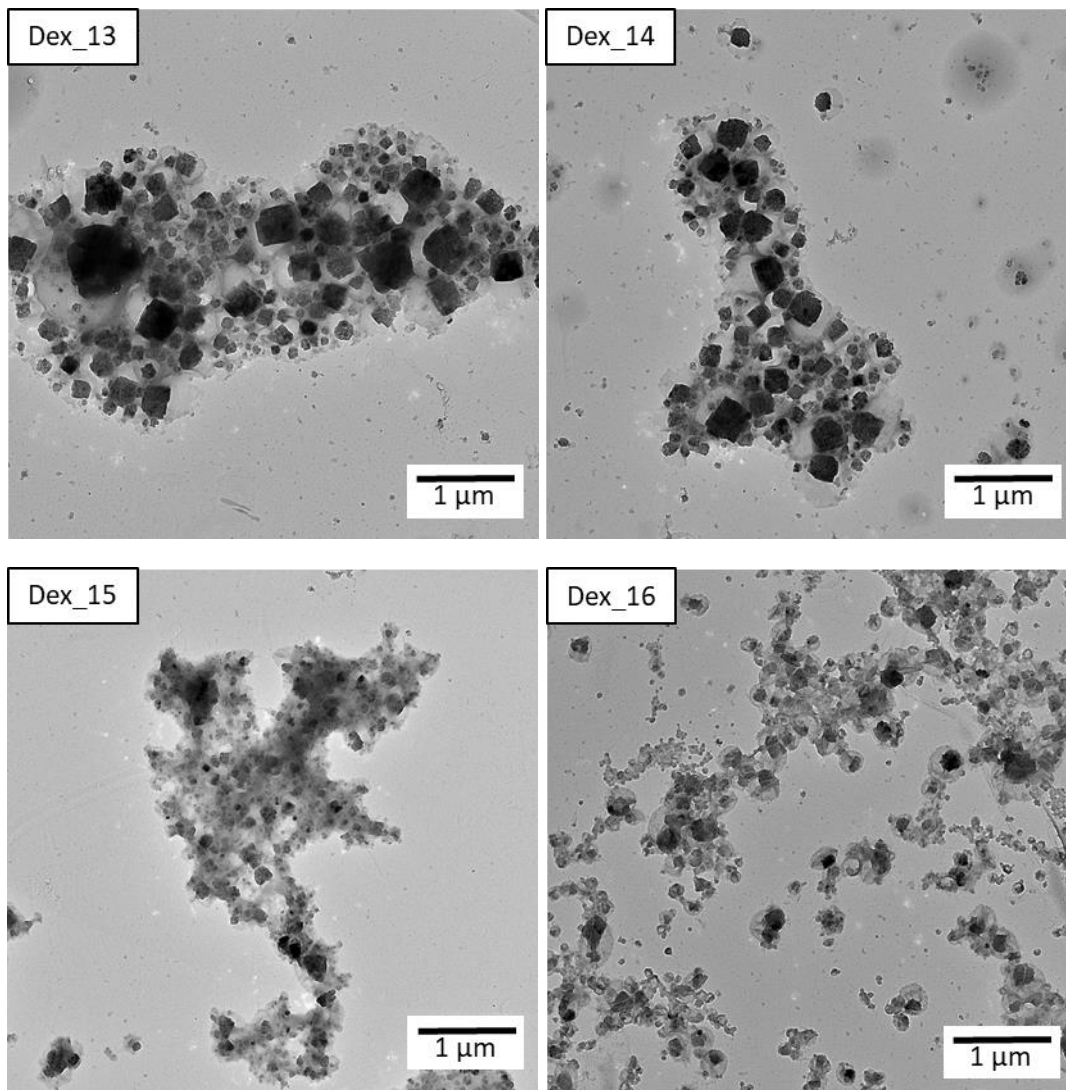
**Tabelle 4.12: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussraten und Reaktionstemperaturen auf die Kapselbildung bei verschiedener Lupranatmenge**

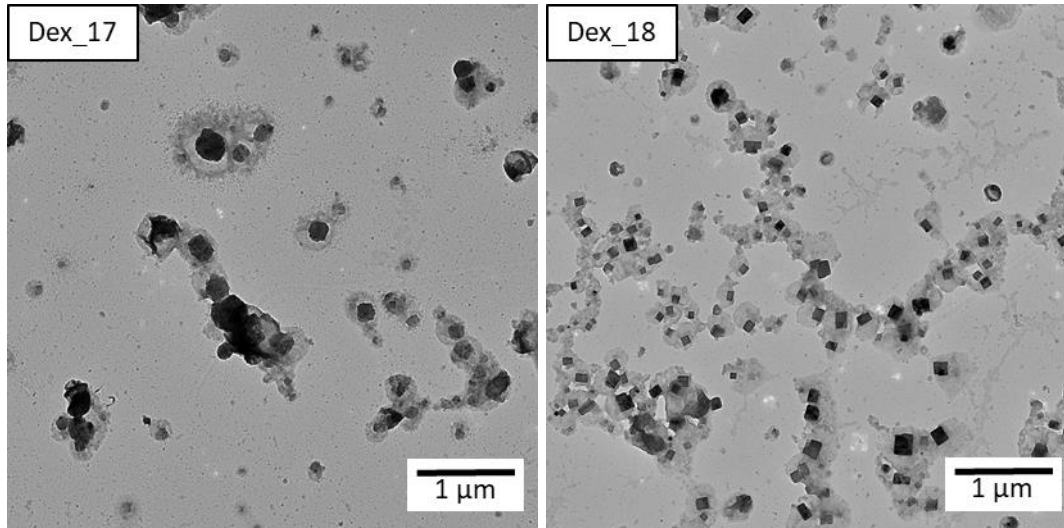
Probe	Gesamtfluss	Verhältnis OH/NCO	Reaktions- temperatur [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_13	1,1	1:1	23	767	385
Dex_14	1,1	1:1	45	505	195
Dex_15	1,3	1:2	23	1523	455
Dex_16	1,3	1:2	45	633	340
Dex_17	2,6	1:2	23	973	641
Dex_18	2,6	1:2	45	666	297

Das OH/NCO-Verhältnis scheint ebenfalls Auswirkung auf die Größe der Kapseln zu haben. Bei doppeltem NCO-Anteil nimmt die mittlere Kapselgröße um ca. 130 nm zu.

Eine Verdopplung der Gesamtflussrate bei gleichbleibendem Phasenverhältnis (1,3 mL/min – 2,6 mL/min) führt zu einer geringen Vergrößerung des Kapseldurchmessers. Dies ist auf die verkürzte Verweilzeit in der US-Flusszelle zurückzuführen, die von 42 s (Dex\_13-16) auf 21 s (Dex\_17-18) sinkt und damit weniger Energieeintrag in die Emulgierung leisten kann. Eine ausreichende Emulgierungsdauer hat einen großen Einfluss auf die Polydispersität der Tropfenverteilung und die Tropfengröße selbst.

Diese Beobachtungen lassen sich auch durch Auswertung der TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.6 bestätigen. Die Kapseln bei 45 °C Reaktionstemperatur zeigen einen geringeren Durchmesser als die Kapseln bei Raumtemperatur, was wiederum auf die schnellere Reaktion bei höherer Temperatur und damit verbunden die Formstabilität zurückzuführen ist. Die Unterschiede in der Polydispersität lassen sich anhand der Abbildungen allerdings nicht abschließend bewerten.





**Abbildung 4.6:** TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat nach Reaktion bei 23 und 45 °C

#### 4.2.2.2 Einfluss des Flussratenverhältnisses auf die Emulgierung

Im Batch-Prozess werden 1,3 mL der wässrigen Phase in insgesamt 18 g organischer Phase dispergiert, was einem Verhältnis von 1:14 entspricht, die bisherigen Versuche im kontinuierlichen System wurden bei einem Mischungsverhältnis von 1:8 durchgeführt. Die folgende Versuchsreihe beschäftigt sich mit dem Einfluss der Flussratenverhältnisse/ Phasenverhältnisse der Emulsion. Hierbei wurden die Flussraten der wässrigen Phase und der Vernetzer- und Katalysator-Phasen nicht verändert, während die Flussraten der kontinuierlichen Phase stufenweise erhöht werden (vgl. Tabelle 4.13).

**Tabelle 4.13:** DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse (W/O) auf die Kapselbildung

Probe	Verdünnung (W/O) ohne Lupranat und DBTL (vor US-Zelle)	Verdünnung (W/O) mit Lupranat und DBTL (nach US-Zelle)	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_18	1:8	1:12	666	297
Dex_19	1:9	1:13	648	308
Dex_20	1:10	1:14	485	110
Dex_21	1:11	1:15	628	233
Dex_22	1:12	1:16	727	346

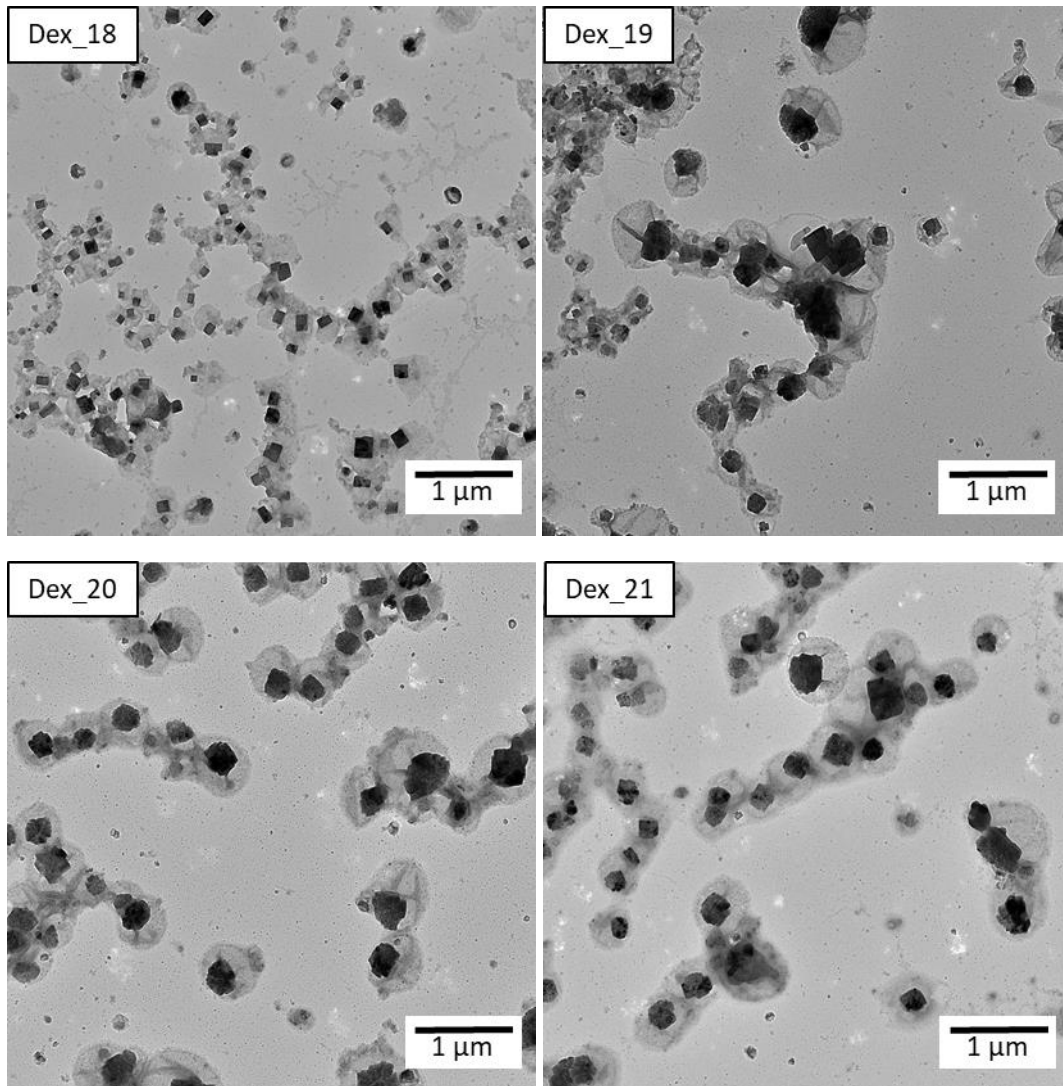
Die Partikelgrößen befinden sich bei allen Flussratenverhältnissen oberhalb von 600 nm mit Ausnahme der Verdünnung 1:10. Hier wurden Kapseln mit einer mittleren Größe von etwa 500 nm geformt.

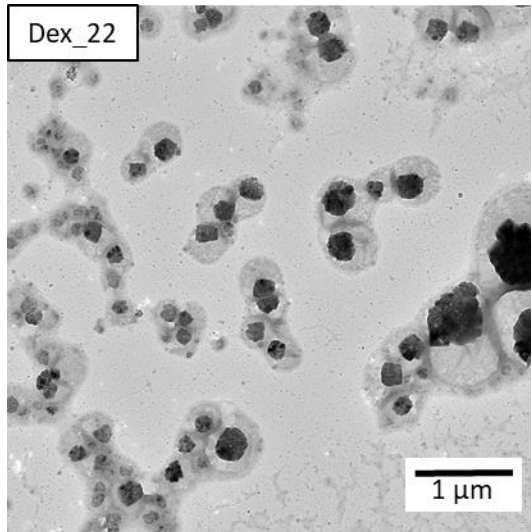
Der wässrige Anteil in der organischen Phase bestimmt darüber, wie weit die Tropfen räumlich voneinander entfernt sind, was wiederum einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität der Tropfen hat. Sind die Tropfen in zu geringem Volumen dispergiert, besteht die Gefahr, dass diese während der Vernetzungsreaktion auch

Querverbindungen zu anderen Tropfen bilden und so irreversible große Gebilde bilden. Je höher der Anteil der kontinuierlichen Phase ist, desto geringer wird diese Gefahr.

Durch Erhöhen der kontinuierlichen Phase wurde auch die Verweildauer in der Ultraschallflusszelle verringert. Während die Verweildauer bei einem Phasenverhältnis von 1:8 etwa 21 s beträgt, sinkt diese auf 17 s bei 1:10 und 14 s bei 1:12. Es wurde beobachtet, dass eine Ultraschalldauer von 17 Sekunden bei einem Phasenverhältnis von 1:10 (ohne Lupranat und Vernetzer) zur Emulgierung des vorliegenden Systems ausreichend ist. Lupranat und DBTL werden erst nach der Ultraschallzelle in das System eingebracht und beeinflussen zwar das Gesamtvolumen an kontinuierlicher Phase aber nicht die Ultraschalldauer.

Im Batch-Prozess werden insgesamt 1,3 mL wässrige Phase in 18 g organischer Phase (inkl. Lupranat und DBTL) emulgiert. Im kontinuierlichen Prozess werden – bei dem angegebenen Verhältnis von 1:10 – insgesamt 2,8 mL/min organische Phase (inkl. Lupranat und DBTL) eingesetzt, um 0,2 mL/min wässrige Phase zu emulgieren. Dies entspricht in beiden Fällen einem Gesamtverhältnis von 1:14.





**Abbildung 4.7: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran bei verschiedener Verdünnungsstufe (W/O)**

In den TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.7 sind die Dextran-Kapseln mit getrocknetem NaCl-Kern nach Synthese bei verschiedener Verdünnungsstufe zu sehen. Die Probe Dex\_18 (1:8) zeigt dabei kleinere Kapseln im Vergleich zu den anderen Proben aber auch eine hohe Partikelgrößenverteilung. Probe Dex\_20 mit einem Flussratenverhältnis von 1:10 zeigt eine monodisperse Kapselgrößenverteilung mit einer mittleren Größe von etwa 500 nm. Die mikrofluidische Probe Dex\_20 und die Batch-Probe Dex\_10 wurden beide in einem Phasenverhältnis von 1:14 (inkl. Lupranat und DBTL) hergestellt und zeigen die jeweils kleinste Partikelgrößenverteilung anhand der TEM Aufnahmen. Die mikrofluidisch hergestellte Probe ist dabei um ca. 300 nm kleiner als die Batch-Probe und bildet eine geeignete Grundlage, um in den folgenden Versuchen den Einfluss verschiedener Reagenzien zu untersuchen und den Prozess zu optimieren.

#### **4.2.2.3 Einfluss der Isocyanatmenge auf die Kapselbildung**

Die bisherigen Versuche haben gezeigt, dass ein Verhältnis von OH- zu NCO- Gruppen von 1:2 bei 45 °C und 10 % Katalysator eine gute Kapselbildung bewirkt. Im Folgenden wird der Einfluss der Lupranat-Menge auf die Kapselbildung untersucht, um zu überprüfen, welche Lupranat-Menge eine Kapselbildung bewirkt und welche eine Quervernetzung zwischen den Kapseln entwickelt.

Zunächst wurde ein Versuch ohne das Polysaccharid Dextran durchgeführt, um zu überprüfen, ob auch der Stabilisator PGPR alleine mit Lupranat dazu in der Lage ist, eine stabile Kapselschale zu bilden. PGPR besitzt an der Oberfläche viele funktionelle OH-Gruppen, die, wie in Abbildung 4.8 bei Probe Dex\_23 zu erkennen ist, auch ohne zusätzliches Polymer die wässrigen Tropfen stabilisieren und mit Lupranat eine Kapselschale bilden können. Da die Kapselschale allerdings sehr transparent erscheint im Vergleich zu den Dextran-basierten Kapseln, ist davon auszugehen, dass sich lediglich eine sehr dünne Membran gebildet hat und keine intakte und stabile Kapselschale. Dieses Ergebnis zeigt dennoch, dass während der Vernetzungsreaktion ein Ko-Polymer aus Dextran und PGPR gebildet wird, welche gemeinsam die Kapselschale bilden. Der Stabilisator wird in die Kapselschale eingebaut und kann nicht abgewaschen werden.

Weiterhin hat die Versuchsreihe verschiedene OH/NCO-Verhältnisse untersucht. In Tabelle 4.14 wird deutlich, dass die Standardabweichung ab einem Verhältnis von 1:3 (Dex\_26) große Polydispersität zeigt, die auch in den TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.8 wieder zu finden sind. Die TEM-Aufnahmen zeigen deutlich, dass ab diesem Anteil der Grad der Vernetzung zwischen den einzelnen Kapseln zunimmt und bei einem Verhältnis von OH/NCO von 1:5 keine einzelnen Kapselstrukturen mehr zu erkennen sind. Der Überschuss an Lupranat befindet sich in der kontinuierlichen Phase und bindet mit je einer funktionellen NCO-Gruppe an die OH-Gruppen verschiedener Kapseln, wodurch eine Vernetzung zwischen den Kapseln stattfindet.

**Tabelle 4.14: DLS Daten zum Einfluss der Lupranat-Menge (OH/NCO-Verhältnis) auf die Kapselbildung**

<b>Probe</b>	<b>OH/NCO</b>	<b>Dz [nm]</b>	<b>SD [nm]</b>
<b>Dex_23</b>	<b>ohne Dextran</b>	531	247
<b>Dex_24</b>	<b>1:1</b>	746	242
<b>Dex_25</b>	<b>1:2</b>	933	484
<b>Dex_26</b>	<b>1:3</b>	N/A	N/A
<b>Dex_27</b>	<b>1:4</b>	N/A	N/A
<b>Dex_28</b>	<b>1:5</b>	N/A	N/A

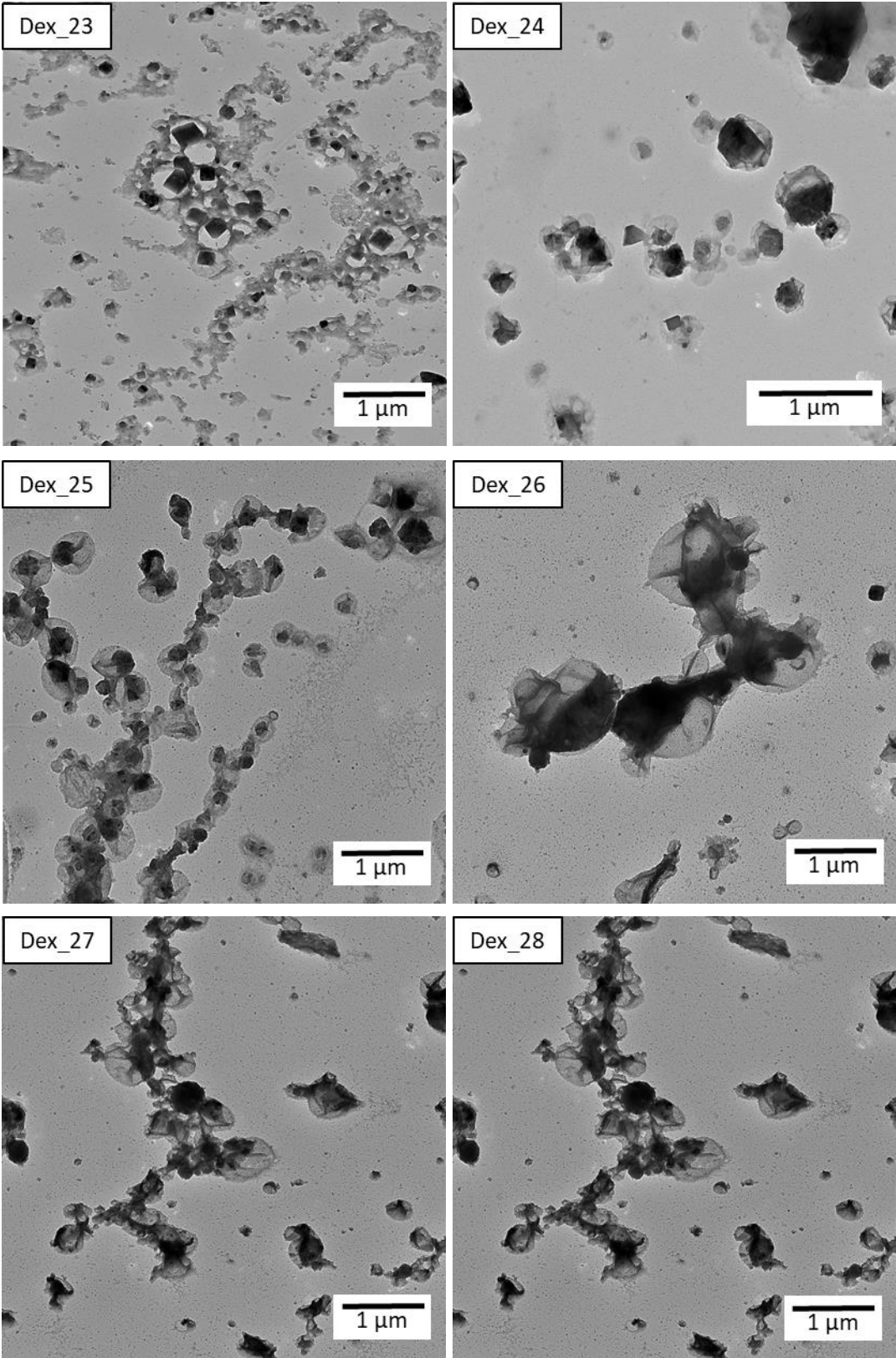


Abbildung 4.8: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran mit verschiedenem OH/NCO-Anteil

#### 4.2.2.4 Einfluss des Dextran Gehaltes auf die Kapselbildung

Der Polymer- und der Vernetzergehalt der Ausgangslösungen bestimmen bei der Kapselherstellung mittels Grenzflächenpolymerisation direkt die Dicke und Stabilität der gebildeten Schale. Es wurde bereits gezeigt, dass ein höherer Lupranatanteil in der kontinuierlichen Phase keine dickere Kapselschale, sondern eine Quervernetzung verursacht. Mit der folgenden Versuchsreihe wird der Dextran Gehalt der dispersen untersucht, um zu überprüfen, ob es so möglich ist, das Schalenwachstum aus dem inneren der Tropfen zu beeinflussen.

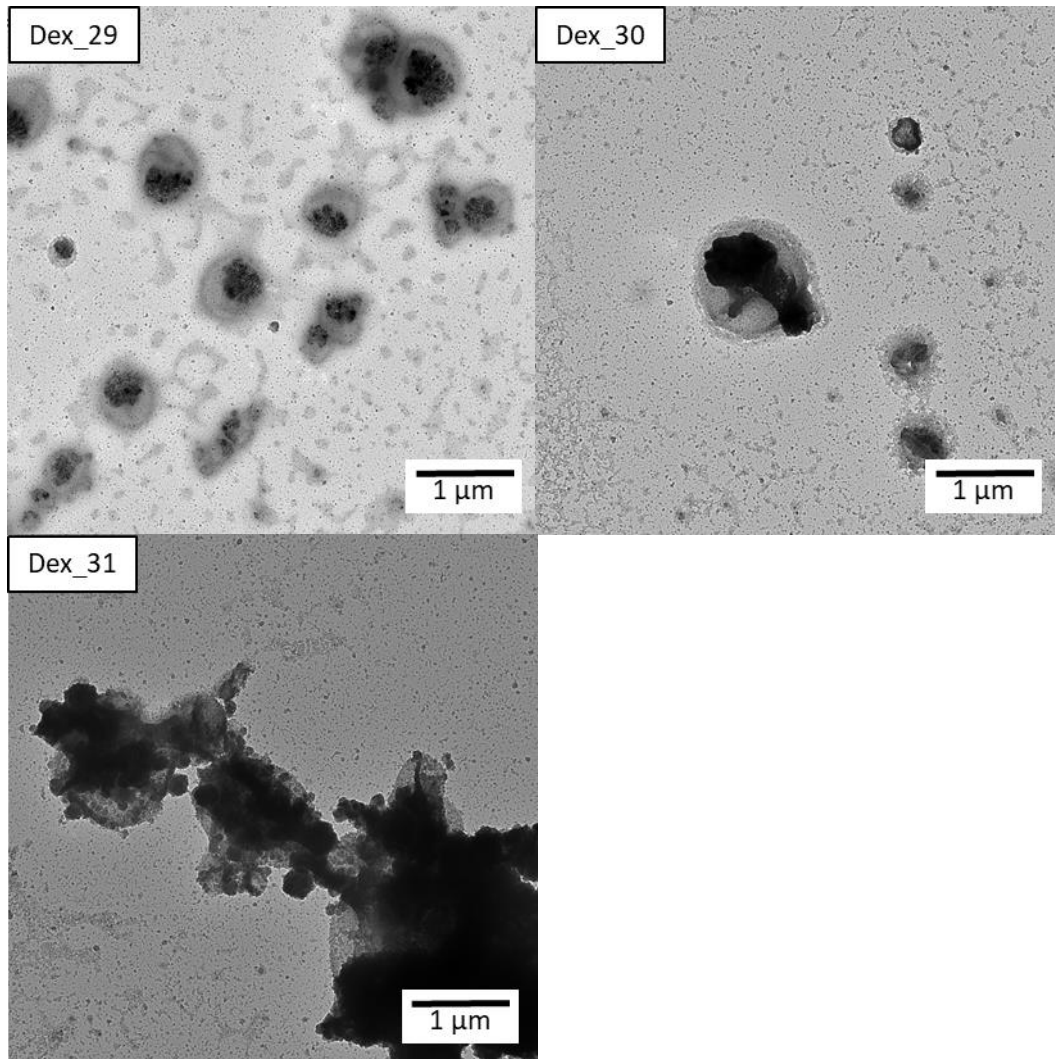
Die folgenden Versuche zeigen die Kapselbildung bei verdoppelter Dextran Menge (200 mg). Der Anteil an Lupranat wurde ebenfalls angepasst, um wiederum das gleiche OH/NCO-Verhältnis wie bei den vorherigen Versuchen zu erreichen. Wie bereits bei der Versuchsvorbereitung angedeutet, konnte die deutlich erhöhte Viskosität der wässrigen Phase festgestellt werden, die durch den höheren Polymeranteil verursacht wurde. Dies wirkte sich auch auf die Emulgierung durch die Ultraschallzelle aus. Während die geringeren Dextran-Konzentrationen eine milchig weiße Emulsion bildete, zeigte die höher konzentrierte Emulsion eine geringere Trübung, was schon an dieser Stelle eine schlechtere Emulgierung bedeutet und größere Tropfen gebildet werden. Dies wurde durch die DLS-Daten bestätigt, welche generell größere Kapseln zwischen 600 und 1000 nm zeigen, die eine ausgeprägte Standardabweichung zeigen.

Die höhere Viskosität wird verursacht durch den höheren Polymeranteil in der wässrigen Phase und die Wasserstoffbrückenbindungen (HBB), die zwischen den Polymerketten gebildet werden. Die Energie, die durch den Ultraschall in das System eingebracht wird, wird zunächst zum Trennen der HBB genutzt bevor die Tropfen der Emulsion gebildet werden. Durch eine entsprechend höhere US-Intensität oder -Dauer könnten auch mit der höheren Dextran-Konzentration kleinere Kapseln mit engerem PDI gebildet werden, dies ist allerdings aufgrund der begrenzten Flusszelle des US-Gerätes nicht möglich.

Durch die höhere Viskosität der wässrigen Lösung wird außerdem in dem Vier-Wege-Mischer zur Zugabe des Lupranat- und DBTL-Anteils nach der Ultraschallzelle Druck erzeugt, der sich im System bis zu den Pumpen aufbaut. Wie bereits beschrieben kann die US-Flusszelle keine Emulsionen bilden, wenn diese unter Druck steht.

**Tabelle 4.15: DLS Daten zum Einfluss des Dextran Gehaltes auf die Kapselbildung bei verschiedenen Flussraten**

Probe	OH/NCO	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_29	1:1	987	615
Dex_30	1:2	1018	968
Dex_31	1:3	756	726



**Abbildung 4.9: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 200 mg Dextran mit verschiedenem OH/NCO-Anteil**

In den TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.9 sind die Kapseln mit höherem Dextran Gehalt und das verkapselte NaCl zu sehen. Es ist zu erkennen, dass ein OH/NCO-Verhältnis von 1:1 und 1:2 (Dex\_29, Dex\_30) bei erhöhtem Dextran Gehalt ebenfalls Kapseln bildet, bei einem OH/NCO-Anteil von 1:3 werden große Agglomerate gebildet. Die Probe Dex\_29 zeigt außerdem eine veränderte Morphologie der NaCl-Kristalle, welche bei höherem Dextran Gehalt nicht mehr als ein großer Kristall, sondern als viele kleinere Kristalle ausfallen, die sich innerhalb der Kapseln aneinanderlagern.

Eine Erhöhung des Dextran Anteils in der wässrigen Phase führt also zu einer Erhöhung der Viskosität und damit zu einer schlechteren Kapselbildung, was durch visuelle Begutachtungen, DLS und TEM belegt werden konnte. Es ist außerdem zu erwarten, dass nicht das gesamte, gelöste Dextran mit dem Lupranat reagieren kann, da dieses durch die wachsende Schale an der Diffusion zur Grenzschicht gehindert wird.

Die nachfolgenden Versuche werden aufbauend auf den vorliegenden Ergebnissen mit dem niedrigeren Dextran Gehalt von 100 mg / 1,3 mL VE-Wasser durchgeführt und untersuchen den Einfluss eines höheren Salz Gehaltes auf die Kapselbildung.

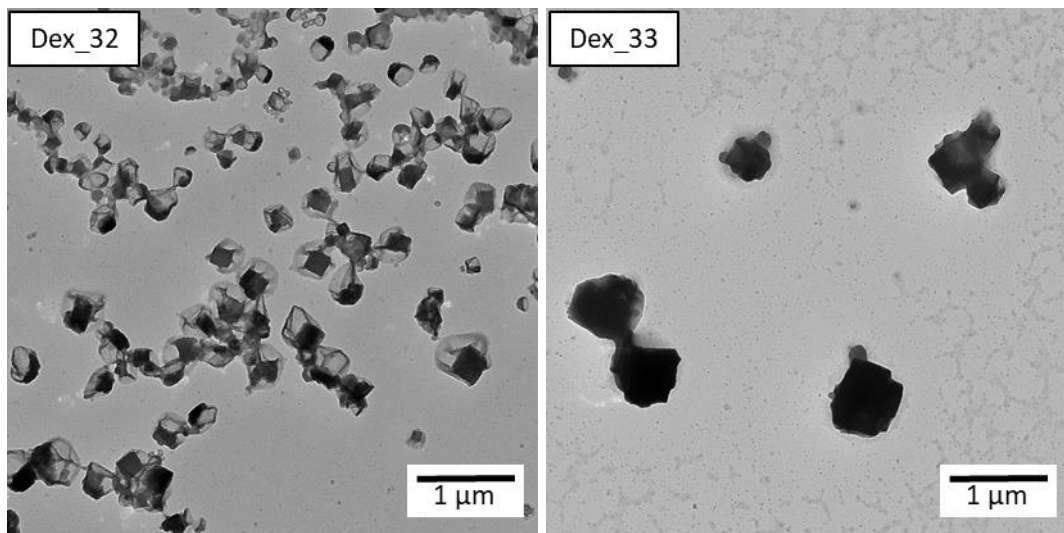
#### 4.2.2.5 Einfluss des Salzgehaltes auf die Kapselbildung

Das Ziel dieser Versuchsreihe ist es, einen möglichst hohen Salzgehalt über den kontinuierlichen Prozess in eine Polyurethan-Hülle zu verkapseln. Die bisherigen Versuche wurden mit 200 mg NaCl pro 100 mg Dextran durchgeführt. Die folgenden Versuche untersuchen die Kapselbildung mit einem höheren Salzgehalt von 300 mg/ 1,3 mL H<sub>2</sub>O und an der Löslichkeitsgrenze des Salzes 465 mg/ 1,3 mL H<sub>2</sub>O und einem OH/NCO-Verhältnis von 1:2.

**Tabelle 4.16: DLS Daten zum Einfluss der Salzkonzentration auf die Kapselbildung**

Probe	Salzgehalt [mg]	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_20	200	485	110
Dex_32	300	549	456
Dex_33	358	538	303

Die DLS-Werte in Tabelle 4.16 zeigen die Messdaten der Polyurethan-Kapseln mit 200 mg, 300 mg und 465 mg NaCl pro 100 mg Dextran. Es ist zu erkennen, dass die Kapseln mit höherem NaCl-Anteil einen größeren mittleren Durchmesser besitzen und die Standardabweichung jeweils eine höhere Polydispersität anzeigt. In den TEM Aufnahmen in Abbildung 4.10 ist auch bei einem NaCl-Gehalt von 300 mg (Dex\_32) eine gute Kapselbildung mit gleichmäßig verteilten NaCl-Kristallen zu erkennen. Wird die Salzkonzentration bis zur Löslichkeitsgrenze von 365 mg/mL erhöht (Dex\_33) sind auch Kapseln zu erkennen, die komplett mit dem NaCl-Kristall ausgefüllt sind.



**Abbildung 4.10: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 300 bzw. 465 mg NaCl/ 200 mg Dextran**

Diese Versuchsreihe zeigt, dass eine erfolgreiche Verkapselung von NaCl bis hin zur Löslichkeitsgrenze des Salzes erfolgreich durchgeführt werden kann. Die Salzkonzentration der wässrigen, dispersen Phase kann dabei bis zur Löslichkeitsgrenze von 365 mg/mL erhöht werden, was gleichzeitig eine Zunahme der Partikelgrößenverteilung bewirkt.

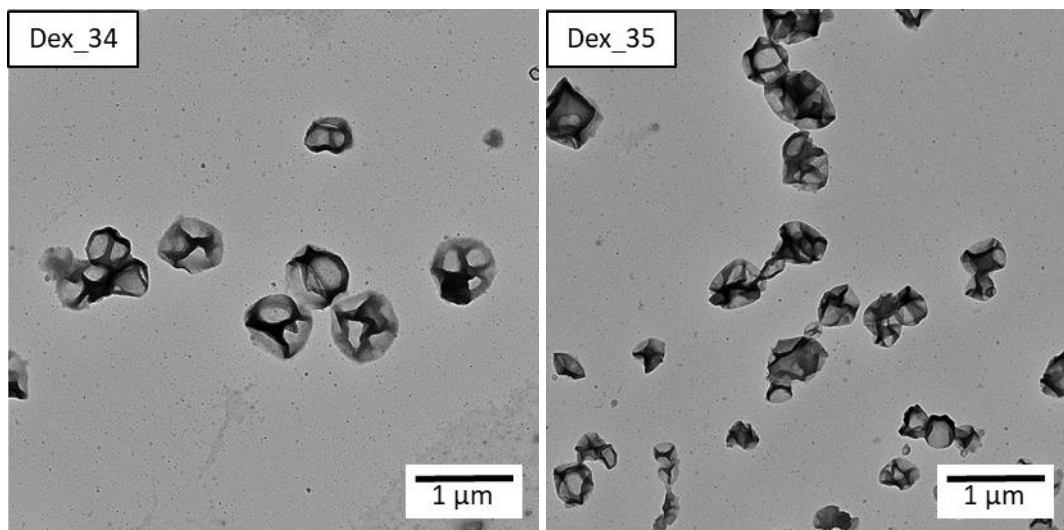
#### 4.2.2.6 Methodentransfer: Verkapselung von $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

Die erfolgreiche Verkapselung von NaCl mit verschiedenen Salz-Konzentrationen konnte in den vorangehenden Versuchen gezeigt werden. Natriumchlorid ist ein Salz, das mit 356 mg/mL eine sehr gute Löslichkeit in Wasser besitzt. Im Anschluss soll das Salz Dinatriumhydrogenphosphat  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  verkapselt werden, das mit 77 g/L eine geringe Löslichkeit in Wasser besitzt. Die Verkapselung wird mit einer Konzentration unterhalb der Löslichkeitsgrenze und einem Versuch an der Löslichkeitsgrenze durchgeführt.

**Tabelle 4.17: DLS Daten zur Herstellung von Polyurethan-Mikrokapseln mit  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  als Kernmaterial**

Probe	Salzgehalt [mg]	Dz [nm]	SD [nm]
Dex_34	50	652	225
Dex_35	100	729	324

Sowohl die DLS-Daten als auch die TEM-Aufnahmen (Abbildung 4.11 & Tabelle 4.17) zeigen eine erfolgreiche Kapselbildung unter Anwendung der optimierten Syntheseparameter aus der Verkapselung von NaCl. Es werden Kapseln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 650 und 730 nm gebildet, die damit etwas größer sind als die Kapseln mit NaCl. Die Partikelgrößenverteilung ist bei  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  an der Löslichkeitsgrenze (77 mg/mL) etwas höher als bei der geringeren Salzkonzentration, was anhand der DLS Daten und der TEM Aufnahmen belegt werden kann. Die gleiche Beobachtung konnte bereits bei NaCl als Verkapselungsmaterial beobachtet werden, bei dem die Partikelgrößenverteilung ebenfalls mit der Salzkonzentration zunahm.



**Abbildung 4.11: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  als Verkapselungsmaterial**

Die TEM-Aufnahmen zeigen in beiden Fällen deutlich ausgeprägte Kapseln. Im Fall von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  sind nach dem Trocknungsvorgang unabhängig von der Salzkonzentration keine Salzkristalle in den Kapseln zu erkennen. Dies war im Fall der Verkapselung von 20 mg NaCl (Dex\_01-06) ebenso nicht zu erkennen und ist vermutlich auf die geringe Konzentration zurückzuführen. Der Methodentransfer der Verkapselung von NaCl in Dextran zur Verkapselung weiterer Salze konnte somit erfolgreich nachgewiesen werden.

### 4.3 Zusammenfassung

In Kapitel 5 der vorliegenden Doktorarbeit wurde ein kontinuierliches Verfahren entwickelt, um Polyurethan Kapseln mit wässrigem Kern mittels Grenzflächenreaktion in inverser (W/O) Emulsion herzustellen. Zur Kapselsynthese wurden Dextran als Schalenmaterial, Lupranat als Vernetzer und verschiedene Natriumchlorid-Lösungen als Kernmaterial verwendet. Die Reaktion der OH-Gruppen des Dextran mit den NCO-Gruppen des Lupranat folgt dem Prinzip der Polykondensation und bildet eine Polyurethan-Hülle.

Im ersten Schritt wurden im Batch-Verfahren der Einfluss der Isocyanatmenge und eines Katalysators bei verschiedenen Temperaturen untersucht, wobei festgestellt wurde, dass das OH/NCO-Verhältnis von 1:2 in Kombination mit dem Katalysator DBTL und einer Reaktionstemperatur von 45 °C separierte und stabile Kapseln mit einer Größe von ca. 700 – 800 nm Größe bildet.

Diese Ausgangsparameter wurden auf das mikrofluidische Verfahren übernommen. Hier wurden der SIMM-V4 Mikromischer mit 1,3 mm Auslass des Fraunhofer IMM und eine US-Durchflusszelle zur Emulgierung genutzt und sowohl Isocyanat als auch Katalysator nach der Emulgierung über ein 4-Wege Mischer zu dosiert. Es wurde wiederum bestätigt, dass das OH/NCO-Verhältnis von 1:2 in Kombination mit dem Katalysator DBTL und 45 °C Reaktionstemperatur auch im mikrofluidischen System zu den besten Kapselresultaten führt. Nach Zugabe der reaktiven Komponenten Lupranat und DBTL betrug das Mischungsverhältnis im sowohl im Batch als auch im mikrofluidischen System 1:14. Im mikrofluidischen Verfahren wurden Kapseln mit einer mittleren Kapselgröße von ca. 485 – 540 nm, abhängig von der Salzkonzentration des Kernmaterials, hergestellt und sind damit deutlich kleiner als im Batch-Verfahren.

Außerdem wurde beobachtet, dass ein Überschuss an Vernetzer ausgeprägte Netzwerke zwischen den einzelnen Kapseln bilden. Eine Verdopplung der Dextran Menge führt zu einer deutlichen Erhöhung der Viskosität der dispersen Phase was sich letztendlich an der zunehmenden Kapselgröße zeigte. Gleichzeitig verhindert die höhere Menge an Dextran das Kristallisieren des NaCl in einem großen Kristall und bildet stattdessen viele einzelne Kristalle, was wiederum neue Anwendungsmöglichkeiten eröffnet.

Der Erfolg der Verkapselung wurde mittels TEM Aufnahmen bestätigt, wobei das verkapselte NaCl als Kristall innerhalb der Kapseln zu sehen war, sobald das Wasser verdampfte. Es wurde gezeigt, dass eine Erhöhung des verkapselten Salzanteiles bis hin zur Löslichkeitsgrenze von NaCl von 365 mg/mL erfolgreich in eine quervernetzte Polyurethanhülle auf Basis von Dextran verkapselt werden kann.

## 5. Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit flüchtigem, organischen Kern mittels Grenzflächenpolymerisation in einer (O/W) Emulsion

Organische Reagenzien, wie zum Beispiel das essentielle Öl Limonen finden heutzutage vielfach Anwendung als Lösungsmittel in der nachhaltigen Chemie (green chemistry) oder Insektizid (ohne Auswirkung auf Säugetiere, Vögel, Fische, Bienen) angewandt [132–134]. Nicht zuletzt findet das Öl Anwendung in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie, wobei vor allem die antioxidative Wirkung im Vordergrund steht und das Potential besitzt, in der Krebsmedikation eingesetzt zu werden [135–137]. Die praktische Anwendung dieses Öles wird allerdings aufgrund dessen geringen Dampfdruckes und damit verbunden der schnellen Verflüchtigung des Öles (volatile organic compound, VOC) erschwert. Weiterhin besitzt Limonen eine hohe Sensitivität gegenüber Sauerstoff, wodurch Hydroperoxide und letztendlich allergieauslösende Stoffe gebildet werden [138]. Eine sehr effektive Möglichkeit, die Moleküle vor der Oxidation zu bewahren und ein ungewolltes Verdampfen zu verhindern, ist die Mikroverkapselung des Öls, wodurch es effektiv gegen Umweltbedingung abgeschirmt und stabilisiert wird und die Freisetzung kontrolliert über verschiedene Trigger erfolgen kann [139].

Der Prozess, der in den dargestellten Versuchsreihen angewandt wird, ist die Grenzflächenpolymerisation in direkter O/W Emulsion. Hierbei wird der Vernetzer zusammen mit Limonen in der wässrigen Phase emulgiert und durch die Zugabe eines Monomers bzw. Polymers an der Grenzfläche der Tropfen quervernetzt, wodurch eine Kapselschale gebildet wird. Untersucht wird die Bildung einer Polyurea-Kapsel auf Basis des Monomers Hexamethyldiamin (HMDA) und die Bildung einer Polyurethan-Kapsel auf Basis des Polymers Hydroxyethylcellulose (HEC). Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Polymere stellt die Reaktionsgeschwindigkeit mit Diisocyanaten und das mittlere Polymergewicht dar. Eine Polyurea-Kapsel wird über Polyaddition der  $\text{NH}_2$ -Gruppen des HMDA mit den  $\text{NCO}$ -Gruppen des Diisocyanats gebildet und läuft ohne weiteren Energieeintrag sehr schnell ab. Durch den klaren Aufbau und die kleine Größe des Moleküls lässt sich die Reaktion sehr gut kontrollieren. Die Polurethan-Kapsel wird über Polykondensation gebildet und benötigt zusätzlichen Energieeintrag über Wärme und Katalysatoren, um abzulaufen. Die Prozesse der Polyaddition und Polykondensation sind ausführlich in Kapitel 2.3.2.2 erläutert. HEC wird aus dem nachwachsenden Rohstoff Cellulose hergestellt und wird deshalb in der „green chemistry“ eingesetzt. Das Molekül besitzt ein sehr hohes Molekulargewicht von 90.000 g/mol, wodurch die Anzahl der frei zugänglichen, reaktiven OH-Gruppen schwer kontrollierbar ist.

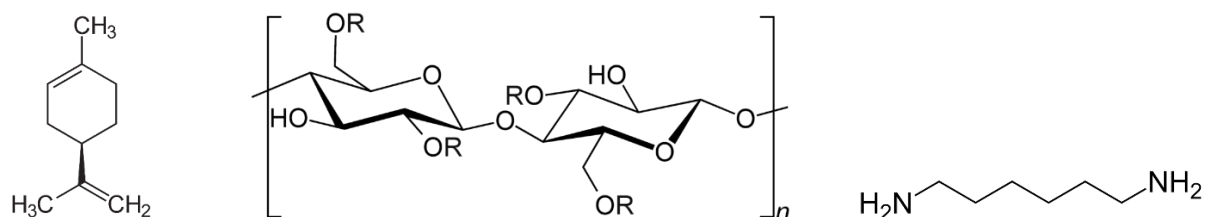


Abbildung 5.1: Strukturformeln von D-Limonen als Kernmaterial und HEC bzw. HMDA als Schalenmaterial

## 5.1 Experimenteller Teil

### 5.1.1 Batch-Verfahren

Das Verfahren zur Verkapselung von Limonen in eine Polyurea- bzw. Polyurethan-Hülle folgt dem Prinzip der direkten Emulsions-/ Grenzflächenpolymerisationstechnik und wird in Kapitel 2.3.2.2 ausführlich beschrieben. Die organische bzw. disperse Phase besteht aus dem zu verkapselnden Öl Limonen und einem Isocyanat (ggf. Katalysator). Die wässrige Phase besteht aus dem Monomer bzw. Polymer zur Kapselherstellung und einem Tensid zur Stabilisierung.

#### 5.1.1.1 Auswahl der Isocyanate und des Tensides zur Bildung einer Polyurea Kapsel

Voraussetzung für eine effektive Reaktion des Isocyanates mit dem Monomer/Polymer ist dessen vollständige Löslichkeit in der organischen Phase. Daher wurden verschiedene technische und reine Isocyanate mit verschiedener Funktionalität hinsichtlich ihrer Löslichkeit in Limonen untersucht.

Es wurden jeweils 2,0 mL Limonen vorgelegt und 5 Tropfen der folgenden Isocyanate zugegeben:

- Lupranat M20S
- Lupranat MX121/1
- Voranate 229
- Tubassist
- TDI
- IPDI

Die Proben werden für ca. 1 Minute per Hand geschüttelt und optisch auf deren Löslichkeit untersucht.

Die Größe der hergestellten Kapseln und die Verkapselungseffizienz können maßgeblich über die Auswahl und die Konzentration eines Tensides beeinflusst werden. Daher untersucht die vorliegende Versuchsreihe einige häufig eingesetzte Tenside zum Herstellen einer O/W Emulsion hinsichtlich der resultierenden Kapselgröße und Kapselmorphologie.

Es werden jeweils 500 µL IPDI in 2,0 g Limonen gelöst und in 20 mL der folgenden Tensid-Lösungen unter ständigem Rühren bei 700 rpm für 10 Minuten dispergiert. Anschließend werden die Makro-Emulsionen mit Hilfe eines Ultraschallstabes gepulst homogenisiert: 60 s US bei 50 % Amplitude mit 10 s US und 20 s Pause. Unter weiterem Rühren werden 6,96 mL HMDA (7,5 wt%) zugegeben und über Nacht gerührt (Lim\_01-05). Es besteht ein OH/NCO-Verhältnis von 1:1. Die Reaktion findet über Nacht bei 23 °C in einem verschlossenen Rundkolben statt. Die verwendeten Tenside sind folgende: Sodiumdodecylsulfat (SDS), Polyvinylpyrrolidon 10.000 g/mol (PVP 10), Polyvinylpyrrolidon 40.000 g/mol (PVP 40), Ligninsulfonat (LS), Polyvinylalkohol 10.000 g/mol (PVA).

Zum Evaluieren der idealen Stabilisator-Konzentration werden die Emulgierungsversuche zum Teil mit TDI als Vernetzer wiederholt. Hierzu werden 607  $\mu\text{L}$  TDI in 2,0 g Limonen gelöst und äquivalent zu dem beschriebenen Vorgehen verfahren. Als Stabilisatoren werden LS und PVA, jeweils in den Konzentrationen 2,5 wt% und 1,25 wt% eingesetzt und anschließend 8,84 mL HMDA (7,5 wt%) zugegeben (Lim\_06-09). Die Reaktion findet über Nacht bei 23 °C in einem verschlossenen Rundkolben statt. Die Parameter sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

**Tabelle 5.1: Auswahl der geeigneten Tenside und Tensidkonzentrationen**

Probe	Tensid	Tensidkonzentration [wt %]	Isocyanat	Temperatur [°C]
Lim_01	SDS	0,03	IPDI	23
Lim_02	PVP 10	2,5		23
Lim_03	PVP 40	2,5		23
Lim_04	PVA	2,5		23
Lim_05	LS	2,5		23
Lim_06	LS	2,5	TDI	23
Lim_07	LS	1,25		23
Lim_08	PVA	2,5		23
Lim_09	PVA	1,25		23

### 5.1.1.2 Einfluss der Diisocyanat- und Katalysatormenge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel

Anstelle des synthetischen HMDA, das zur Bildung einer Polyurea-Kapsel genutzt wurde, soll im Folgenden die Verwendung von Hydroxyethylcellulose untersucht werden. Dieses Cellulosederivat basiert auf nachwachsenden Rohstoffen und wird zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel verwendet. Anhand der bereits festgelegten Parameter (2,5 wt% LS als Stabilisator) werden der Einfluss der Isocyanatmenge und der Einsatz des Katalysators DBTL auf die Kapselbildung überprüft. Zusätzlich soll untersucht werden, ob das Tensid Ligninsulfonat ebenfalls an der Reaktion teilnimmt, da auch dieses viele OH-Gruppen besitzt.

Die wässrige Phase besteht aus 0,1 g HEC, gelöst in 5,0 g VE-Wasser und gemischt mit 20 mL LS (2,5 wt%). Unter ständigem Rühren bei 700 rpm wird die organische Phase (vgl. Tabelle 5.2) für 10 Minuten in der wässrigen Phase dispergiert. Anschließend werden die Makroemulsionen mit Hilfe eines Ultraschallstabes gepulst homogenisiert: 60 s US bei 70 % Amplitude, gepulst mit 20 s US und 10 s Pause. Die Reaktion findet über Nacht bei 45 °C in einem verschlossenen Rundkolben unter ständigem Rühren statt.

**Tabelle 5.2: Zusammensetzung der organischen Phase zur Untersuchung von Einfluss der Diisocyanatmenge und des Katalysator auf die Kapselbildung**

<b>Probe</b>	<b>Limonen [g]</b>	<b>TDI [mL]</b>	<b>DBTL [<math>\mu</math>L]</b>
<b>Lim_10</b>	2,0	0,6	60,7
<b>Lim_11</b>	2,0	1,2	60,7
<b>Lim_12</b>	2,0	1,6	60,7
<b>Lim_13</b>	2,0	1,2	-
<b>Lim_14</b>	2,0	1,6	-
<b>Lim_15*</b>	2,0	0,6	60,7

\*wässrige Phase ohne Zugabe von HEC

## 5.1.2 Kontinuierlicher Prozess

### 5.1.2.1 Flow Chart & Systemspezifikationen

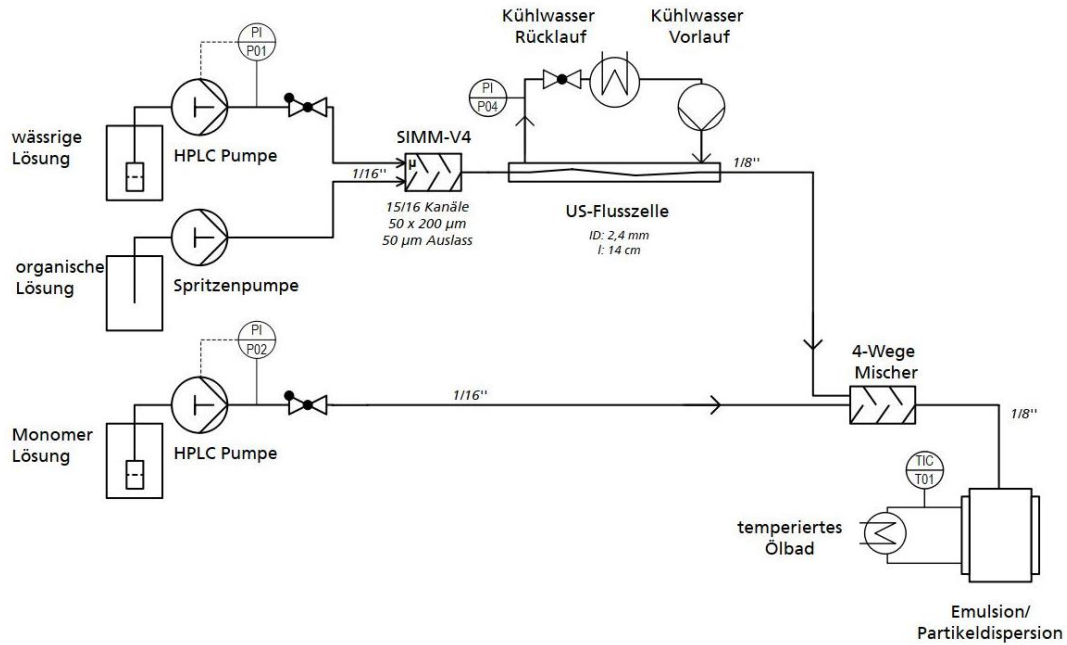


Abbildung 5.2: Flow Chart für die Verkapselung von Limonen in eine Polyurea-Hülle. Für die Polyurethan-Hülle wird keine 2. HPLC (Monomer-Lösung) und kein 4-Wege Mischer benötigt.

Tabelle 5.3: Geräte zum Aufbau einer mikrofluidischen Anlage

Gerät	Spezifikation
HPLC Pumpe	Knauer P4.1S, 10 mL Edelstahl Pumpkopf
Spritzenpumpe	Nexus 3000 Chemyx 50 mL Edelstahl Spritze
Mikromischer	Fraunhofer IMM SIMM-V4, 15/16 Kanäle á 50 * 200 µm, 50 µm Ausgang
US-Flusszelle	Hielscher Durchflusszelle UIS250 D mini, ID: 2,4 mm, l: 14 cm
Rückschlagventile (3x)	Backpressure regulator Edelstahl, 750 psi (52 bar), 16''

### 5.1.2.2 Systemvorbereitung

Basierend auf den erworbenen Kenntnissen aus den Batch-Versuchen wurden die Ausgangsparameter zur Durchführung der Verkapselungsversuche im kontinuierlichen Prozess festgelegt: Polyurea-Kapseln: Die wässrige Phase besteht aus 2,5 wt% LS und wird über eine HPLC Pumpe (Knauer P4.1S) gefördert. Die organische Phase besteht aus 20 g Limonen und 14,6 g TDI und wird mittels einer Spritzenpumpe (Chemyx Nexus 6000, 50 mL Edelstahl Spritze) gefördert. Die Emulgierung findet über einen modifizierten SIMM-V4 Mikromischer mit 50 µm Auslass und eine Ultraschallflusszelle statt. HMDA bzw. EDA werden in einer Konzentration von jeweils 7,5 wt% mittels HPLC Pumpe (Knauer P4.1S) gefördert und über ein T-Stück zu der homogenisierten Emulsion (nach der Ultraschallflusszelle) zugegeben.

Polyurethan-Kapseln: Die wässrige Phase besteht aus 200 mL LS (2,5 wt%) und 50 mL HEC (2 wt%) und wird über eine HPLC Pumpe (Knauer P4.1S) gefördert. Die organische Phase variiert und wird mittels HPLC gefördert. Wird der organischen Phase ausschließlich TDI zugesetzt wird alles über eine Spritzenpumpe gefördert und direkt mit der wässrigen Phase in einem modifizierten SIMM-V4 Mikromischer mit 50 µm Auslass emulgiert. Wird zusätzlich DBTL als Katalysator eingesetzt wird die Gesamtmenge Limonen aufgeteilt, je ein Teil mit TDI bzw. DBTL gemischt und über separate Spritzenpumpen gefördert. Die organische Phase wird zunächst mit Hilfe eines SIMM-V4 gemischt und anschließend wie beschrieben mittels eines modifizierten SIMM-V4 Mikromischers und einer Ultraschallflusszelle emulgiert.

Die Inbetriebnahme des Systems erfolgte schrittweise: zunächst wurde das gesamte System mit der kontinuierlichen (wässrigen) Phase gespült, währenddessen wurde der Kühlkreislauf zur Kühlung der US-Flusszelle eingeschaltet. Nachdem das System auf undichte Stellen geprüft wurde, wurden die entsprechenden Flussraten eingestellt und die organische Phase zugeschaltet. War die Emulgierung nach dem Mikromischer gleichmäßig trüb, zeigte dies die korrekte Funktionsweise des Mikromischers an. Die Ultraschallzelle wurde angeschaltet und die Amplitude langsam auf das Maximum erhöht, um einen sprunghaften Energieeintrag zu vermeiden. Bildete sich hier eine milchig weiße Emulsion, wurde im letzten Schritt die zweite wässrige Phase (mit HMDA) zu dosiert. Im Falle von HEC wurde dieser Schritt nicht benötigt und die 2. HPLC Pumpe nicht in das System integriert. Die ersten Proben wurden nach ca. 5 - 15 Minuten, abhängig von der Flussrate, gesammelt, wenn der Systemdruck und die Emulgierung konstant blieben.

Die Proben wurden jeweils in einem 50 mL Rundkolben gesammelt und über Nacht bei verschiedenen Temperaturen unter ständigem Rühren reagieren lassen. Die Reinigung der Probe erfolgte mittels Zentrifugation (20 min @ 5000 rpm), wobei sich die Kapseln aufgrund des Limonen mit geringer Dichte an der Oberfläche sammelten, abgeschöpft und in Wasser redispersiert werden konnten.

### 5.1.2.3 Einfluss des Mikromischers auf die Emulgierung

Zum Testen einer effektiven Emulgierung wird der SIMM-V4 (15/16 Kanäle á 30 x 200 µm) in zwei Varianten eingesetzt: in der Standardausführung, der einen Auslass von 1,3 mm besitzt und in einer modifizierten Ausführung mit einem Auslass von 50 µm, der eine effektivere Emulgierung bei niedrigen Flussraten erzeugen soll. Die Parameter zur Emulgierung sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

**Tabelle 5.4: Flussraten zur Auswahl des Mikromischers**

Probe	Auslass Mikromischer	Flussraten [mL/min]			NCO/NH <sub>2</sub>	T [°C]
		Limonen/TDI	LS/H <sub>2</sub> O	HMDA		
Lim_16	1,3 mm	0,5	4,0	0,84	1:1	23
Lim_17	50 µm	0,06	0,6	0,1	1:1	23
Lim_18	50 µm	0,08	0,8	0,134	1:1	23
Lim_19	50 µm	0,1	1,0	0,168	1:1	23

### 5.1.2.4 Einfluss von Diisocyanatmenge, Reaktionstemperatur und Phasenverhältnis auf die Bildung einer Polyurea-Kapsel mit HMDA

Da mit verschiedenem Anteil an Isocyanat auch eine verschieden starke Quervernetzung an der Tropfengrenzfläche eintritt, wird dieser Einfluss untersucht, indem die Flussrate an HMDA (NH<sub>2</sub>) erhöht und somit das Verhältnis von NCO/NH<sub>2</sub> gesenkt wird. Außerdem werden der Einfluss der Reaktionstemperatur und der Einfluss des Flussraten- bzw. Phasenverhältnisse (1:10, 2:10, 3:10) auf die Kapselbildung untersucht. Die Emulgierung wird mit Hilfe des modifizierten SIMM-V4 mit 50 µm Auslass durchgeführt. Die Parameter sind in Tabelle 5.5 dargestellt.

**Tabelle 5.5: Einfluss verschiedener Diisocyanatmengen auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]			O/W	NCO/NH <sub>2</sub>	T [°C]
	Limonen/TDI	LS/H <sub>2</sub> O	HMDA			
Lim_20	0,1	1,0	0,252	1:10	1:1,5	23
Lim_21	0,1	1,0	0,336	1:10	1:2	23
Lim_22	0,1	1,0	0,168	1:10	1:1	45
Lim_23	0,1	1,0	0,336	1:10	1:2	45
Lim_24	0,2	1,0	0,336	2:10	1:1	23
Lim_25	0,3	1,0	0,504	3:10	1:1	23

Zur Auswertung werden zusätzlich die Daten der Proben Lim\_08 und Lim\_10 (Tab. 19) zugezogen, welche einen Verhältnis  $\text{NCO}/\text{NH}_2 = 1:1$  zeigen.

#### 5.1.2.5 Bildung einer Polyurea-Kapsel mit Ethylendiamin als Kapselmaterial

Um eventuelle sterisch verursachte Lücken bzw. Poren innerhalb der Kapselhülle zu vermeiden, wird das Monomer Ethylendiamin (EDA, 7,5 wt%) als Kapselmaterial an Stelle von HMDA bzw. in Kombination mit HMDA eingesetzt. Die Reaktion fand bei 45°C über Nacht statt und die Anteile an Monomer wurden variiert, um vergleichbare Daten zu den HMDA-Kapseln zu erhalten. Die Flussparameter sind in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

**Tabelle 5.6: Einfluss des Monomers EDA auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]				NCO/NH <sub>2</sub>	T [°C]
	Limonen/ TDI	LS/H <sub>2</sub> O	EDA	HMDA		
Lim_26	0,1	1,0	0,075	-	1:1	45
Lim_27	0,1	1,0	0,038	0,084	1:1	45

#### 5.1.2.6 Einfluss des Phasenverhältnisses (O/W) auf die Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

Wie bereits anhand der Polyurea-Kapsel gezeigt wurde, zeigt das Phasenverhältnis (O/W) von 1:10 gute Emulgierungseigenschaften. Die Emulgierung hängt direkt mit der Viskosität der eingesetzten Phasen zusammen, welche wiederum bei höherem Molekulargewicht zunimmt. Das eingesetzte Polymer HEC ( $M_w = 90.000 \text{ g/mol}$ ) zeigt gegenüber dem Monomer HMDA ( $M_w = 116 \text{ g/mol}$ ) eine vielfach höhere Kettenlänge. Um diesen Einfluss zu überprüfen, wird das Phasenverhältnis O/W zwischen 1:5 und 1:15 variiert, die Parameter sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst.

Die organische Phase wird zur Bildung einer Polyurethan Kapsel in zwei separate Startlösungen geteilt, um eine vorzeitige Reaktion des Isocyanates in der Spritze zu vermeiden. Organische Phase 1 besteht aus 10 g Limonen und 14,6 g TDI, organische Phase 2 besteht aus 10 g Limonen und 670 µL DBTL. Die beiden Phasen werden jeweils über eine Spritzenpumpe gefördert. Eine vorzeitige Reaktion des Isocyanates kann, beschleunigt durch den Katalysator, mit Restfeuchte in der Lösung oder den OH-Gruppen der Edelstahlspritze stattfinden.

**Tabelle 5.7: Einfluss des Phasenverhältnisses auf die Kapselbildung mit HEC und TDI/DBTL**

Probe	Flussraten [mL/min]			O/W	T [°C]
	Limonen/TDI	Limonen/DBTL	LS/HEC/H <sub>2</sub> O		
Lim_28	0,1	0,1	1,0	1:5	45
Lim_29	0,1	0,1	2,0	1:10	45
Lim_30	0,1	0,1	3,0	1:15	45

Es werden jeweils 10-15 mL der Probe in einem Rundkolben gesammelt und unter Rühren über Nacht bei 45 °C reagiert.

### 5.1.2.7 Einfluss der Diisocyanatmenge und der Temperatur auf die Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

Um den Einfluss der Vernetzer-Menge auf die Reaktion zu untersuchen, wird der Anteil der TDI- und DBTL-haltigen Phase jeweils verdoppelt. Da der Katalysator die Polyurethan-Bildung bereits bei Raumtemperatur beschleunigt, wird die Reaktion vergleichsweise bei Raumtemperatur und 45 °C durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Kapselqualität ohne zusätzlichen Wärmeeintrag konstant bleibt und der Energieaufwand reduziert werden kann.

**Tabelle 5.8: Parameter zur Herstellung einer Polyurethan-Kapsel aus HEC und TDI/DBTL bei verschiedenen Temperaturen**

Probe	Flussraten [mL/min]			O/W	T [°C]
	Limonen/TDI	Limonen/DBTL	LS/HEC/H <sub>2</sub> O		
Lim_31	0,2	0,2	3,0	1:7,5	23
Lim_32	0,2	0,2	3,0	1:7,5	45

Es werden jeweils 10-15 mL der Probe in einem Rundkolben gesammelt und unter Rühren über Nacht bei angegebener Temperatur reagiert.

### 5.1.2.8 Einfluss des Katalysators auf die Verkapselung von Limonen in eine Polyurethan-Kapsel mit HEC

Die organische Phase wurde bisher in zwei Phasen aufgeteilt, um ein vorzeitiges Aufeinandertreffen der reaktiven Komponenten zu vermeiden. Sobald diese aber im Mikromischer aufeinandertreffen, findet eine Vernetzungsreaktion mit den OH-Gruppen des Edelstahlgehäuses und der Restfeuchte der Lösungsmittel statt und es kommt zur Blockade des Mikromischers, was eine weitere Reaktionsführung im mikrofluidischen System verhindert. Soll die Reaktionsführung mit den ausgewählten Mikromischern durchgeführt werden, muss also

auf den Katalysator verzichtet werden, der eigentlich die Aufgabe übernimmt, die Grenzflächenpolymerisation zu beschleunigen und eine stabile Kapselwand zu bilden, bevor die Tropfen miteinander verschmelzen können. Um das Fehlen des Katalysators zu kompensieren und die Reaktion dennoch schnell genug ablaufen zu lassen, wird die Reaktionstemperatur weiter erhöht. Testweise wird der Katalysator nach Sammeln der Emulsion manuell zu dosiert, ähnlich wie es bei Rodriguez et al. durchgeführt wurde [140]. Die organische Phase besteht aus 20 g Limonen und 14,6 g TDI. Die Parameter sind in Tabelle 5.9 zusammengefasst.

**Tabelle 5.9: Einfluss des Katalysators auf die Kapselbildung mit HEC und TDI**

Probe	Flussraten [mL/min]			T [°C]
	Limonen/TDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O	O/W	
Lim_33	0,2	2,0	1:10	23
Lim_34	0,2	2,0	1:10	45
Lim_35	0,2	2,0	1:10	60
Lim_36*	0,2	2,0	1:10	45

\*es wurden 11 mL Probe gesammelt (5 Minuten) und 10 µL DBTL zu dosiert

### 5.1.2.9 Einfluss der Diisocyanatart und der Reaktionstemperatur zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

TDI wurde als Vernetzer ausgewählt, da es eine höhere Reaktivität gegenüber den Hydroxylgruppen des HEC aufweist, als das Isocyanat IPDI. Bei der Grenzflächenreaktion kommt es allerdings zur Bildung von CO<sub>2</sub> was sich in einer ausgeprägten Schaumbildung zeigt, die wiederum die Kapselmorphologie verändern kann. Die Schaumbildung lässt sich durch eine Reaktion im geschlossenen System zwar reduzieren aber nicht vollständig verhindern. Da die Schaumbildung mit der sehr hohen Reaktivität des TDI zusammenhängt, kann diese durch eine Reaktion mit dem Isocyanat IPDI, das eine geringere Reaktivität besitzt, kontrollierter ablaufen soll. Die Reaktionen finden immer in einem geschlossenen Rundkolben statt. Die organische Phase besteht aus 20 g Limonen und 12,72 g IPDI. Die Reaktionsparameter sind in Tabelle 5.10 zusammengefasst.

**Tabelle 5.10: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC und IPDI**

Probe	Flussraten [mL/min]			T [°C]
	Limonen/IPDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O	O/W	
Lim_37	0,2	2,0	1:10	23
Lim_38	0,2	2,0	1:10	45
Lim_39	0,2	2,0	1:10	60

### 5.1.2.10 Einfluss einer reduzierten Isocyanatmenge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

Die FT-IR Analytik der Proben Lim\_33 – Lim\_39 hat gezeigt, dass auch nach der Reaktion bei 45 °C und 60 °C sehr viel nicht-reagiertes NCO nachzuweisen ist, daher wurden die Mengen an eingesetztem TDI und IPDI verringert und die Kapselbildung unter den festgelegten Flussraten überprüft. Die Reaktion fand jeweils bei Raumtemperatur, 45 °C und 60 °C statt. Die Reaktionsparameter sind in Tabelle 5.11 zusammen gefasst.

Die organische Phase besteht aus 20 g Limonen und 5,0 g TDI bzw. 20 g Limonen und 5 g IPDI.

**Tabelle 5.11: Einfluss einer reduzierten Diisocyanatmenge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC und TDI bzw. IPDI**

Probe	Isocyanat	Flussraten [mL/min]			
		Limonen/TDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O	O/W	T [°C]
Lim_40	TDI	0,2	2,0	1:10	23
Lim_41		0,2	2,0	1:10	45
Lim_42		0,2	2,0	1:10	60
Lim_43	IPDI	0,2	2,0	1:10	23
Lim_44		0,2	2,0	1:10	45
Lim_45		0,2	2,0	1:10	60

### 5.1.2.11 FT-IR Messung

Zur Vorbereitung der FT-IR Messung wurden 2 mL der Probe nach der Synthese in einem Eppendorf Tube in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht gefriergetrocknet. Anschließend wurde das trockene Pulver mit KBr gemahlen und zu einer Tablette mit einer Dicke von ca. 0,5 - 1 mm gepresst. Die Messung fand im Messbereich zwischen 400 und 4000 cm<sup>-1</sup> statt.

### 5.1.2.12 TGA Messungen

Es wurden jeweils ca. 2 mL der zentrifugierten Proben bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend mittels Thermogravimetrie im Temperaturbereich zwischen 30 und 1000 °C mit einer Heizrate von 10 °C/Minute unter Luftstrom gemessen. Als Referenzproben dienen das flüssige Limonen und pures Hydroxyethylcellulose-Pulver.

## 5.2 Ergebnisse & Diskussion

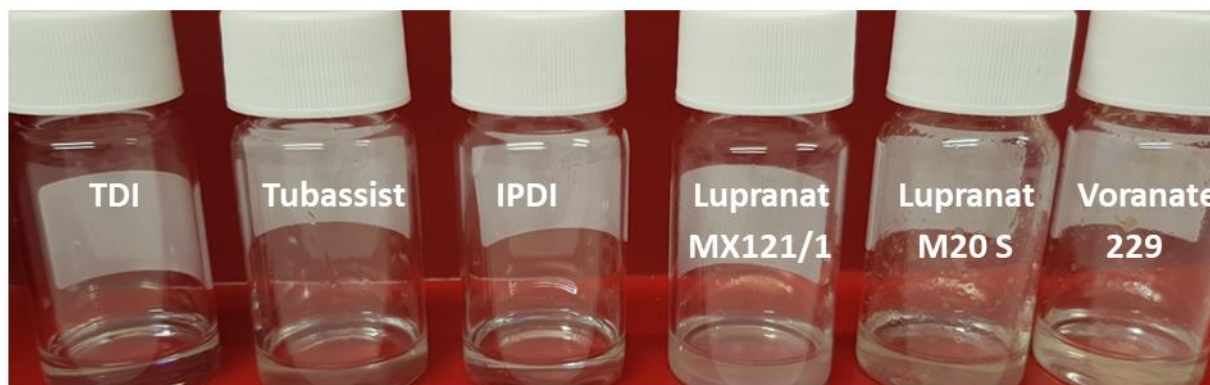
### 5.2.1 Batch-Verfahren

#### 5.2.1.1 Auswahl der Diisocyanate und des Tensides zur Bildung einer Polyurea-Kapsel

Zur Verkapselung des ätherischen Öls Limonen in eine Polyurea- bzw. Polyurethan-Hülle musste zunächst ein passendes Isocyanat ausgewählt werden, das mit einem weiteren Monomer bzw. Polymer an der Grenzfläche der Tröpfchen reagieren sollte. Voraussetzung für die effektive und vollständige Reaktion ist die Löslichkeit des Isocyanates in der organischen Phase. Hierzu lagen verschiedene reine und technische Isocyanate vor, die jeweils auf ihre Löslichkeit überprüft wurden.

Die Isocyanate TDI und IPDI sind sehr kleine Moleküle und weisen eine hohe Reaktivität mit jeweils zwei funktionelle NCO-Gruppen auf. Alle weiteren Isocyanate (LupranatM20S, Lupranat MX121/1, Voranate, Tubassist) sind technische Gemische, die bereits vopolymerisiert sind, sodass sie eine durchschnittliche Funktionalität von 2,7 besitzen und in der Lage sind, höher verzweigte Netzwerke zu bilden. Die so genannten PMDIs zeigen eine herabgesetzte Reaktivität im Vergleich zu den kleineren Molekülen.

Die Löslichkeit der Isocyanate wurde getestet, indem 2 mL Limonen mit 4-5 Tropfen des jeweiligen Isocyanates versetzt und geschwenkt wurden. In Abbildung 5.3 sind die Proben nach Zugabe der Isocyanate zu sehen. Es wird deutlich, dass keines der technischen Isocyanate eine ausreichende Löslichkeit in Limonen aufweist, um als reaktive Substanz eingesetzt zu werden. Einzig die monomeren Isocyanate TDI und IPDI zeigen eine vollständige Löslichkeit und werden daher für weitere Tests verwendet.



**Abbildung 5.3: Löslichkeit verschiedener Diisocyanate in Limonen**

Anhand dieser beiden Diisocyanate wurden im nächsten Schritt verschiedene Tenside untersucht, die auf ihr Potential zur Bildung einer Emulsion und zur Verkapselung von Limonen überprüft wurden. Folgende Tenside wurden ausgewählt, da sie bereits in zahlreichen Veröffentlichungen zum Thema Nanopartikelsynthese verwendet wurden: SDS (10 mM), PVP 10000 (2,5 wt%), PVP 40000 (2,5 wt%), LS (2,5 wt%), PVA 10000 (2,5 wt%) [141–144]. SDS ist ein ionisches Tensid und wird sehr häufig zur Bildung sehr kleiner Nanopartikel und -kapseln verwendet. PVP ist ein nicht ionisches Tensid, das keine Oberflächenladungen besitzt und daher auch nicht an der Reaktion mit Isocyanaten teilnehmen sollte, wohingegen PVA ein nicht ionisches Tensid mit einigen OH-Gruppen an der Oberfläche ist daher eine stärkere Hydrophilie zeigt und möglicherweise in die

Reaktion mit Isocyanaten eingebunden wird. LS verbinde die Eigenschaften noch ionischen und nicht ionischen Tensiden, da es ein sehr großes Molekül ist, das eine sterische Stabilisierung bewirkt und gleichzeitig eine negative Oberflächenladung besitzt, welche die Stabilisierung unterstützt. Auch LS besitzt einige OH-Gruppen und kann somit in die Reaktion mit Isocyanaten eingebunden werden. Dass LS zur Schalenbildung in der Mikroverkapselung geeignet ist, wurde bereits in einigen Studien gezeigt, in denen Thymol oder Acteochlor durch Ligninsulfonat als alleiniges oder Co-Polymer verkapselt wurde [145, 146].

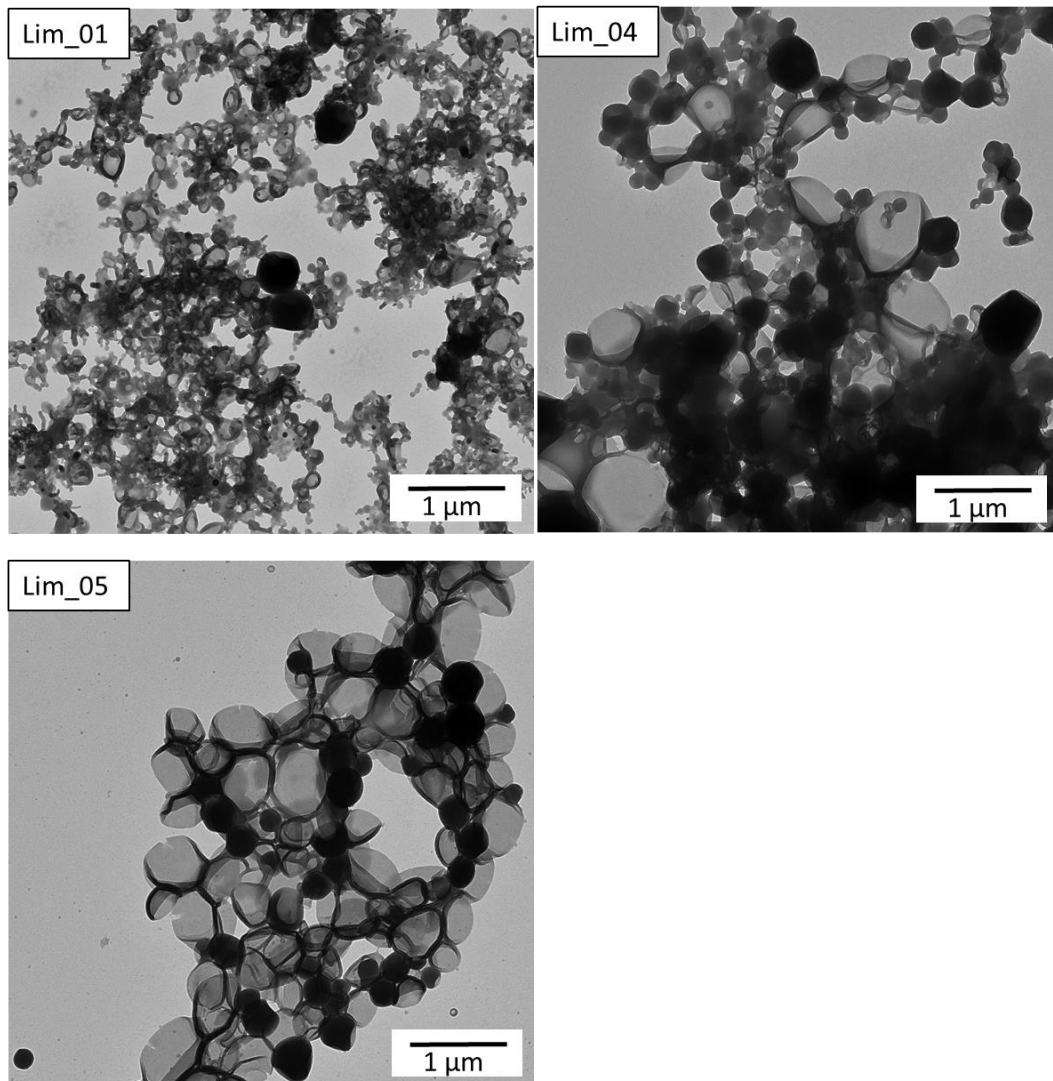
Es wurde jeweils eine Emulsion aus Limonen/IPDI und der wässrigen Phase mit dem Tensid (s.o.) hergestellt und durch Zugabe von HMDA quervernetzt. Es entsteht eine Polyurea-Kapsel, die als flüssigen Kern Limonen enthält. Nach Auswertung der ersten Versuchsreihe wurden die Tenside PVA und LS jeweils in den Konzentrationen 2,5 wt% und 1,25 wt% eingesetzt, um die Versuche mit TDI als Isocyanat zu wiederholen und den Einfluss der Tensidkonzentration auf den Prozess zu untersuchen. Die Auswertung basiert auf DLS-Daten in Tabelle 5.12 und TEM- bzw. REM-Aufnahmen der gereinigten Proben.

**Tabelle 5.12: DLS Daten zur Auswahl der geeigneten Tenside und Tensidkonzentrationen unter Verwendung der Diisocyanate TDI und IPDI**

Probe	Tensid	Isocyanat	Temperatur [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
Lim_01	SDS (10 mM)	IPDI	23	177	125
Lim_02	PVP 10 (2,5 wt%)		23	1350	1098
Lim_03	PVP 40 (2,5 wt%)		23	1218	1168
Lim_04	PVA (2,5 wt%)		23	515	207
Lim_05	LS (2,5 wt%)		23	425	165
Lim_06	LS (2,5 wt%)	TDI	23	450	117
Lim_07	LS (1,25 wt%)		23	452	107
Lim_08	PVA (2,5 wt%)		23	1138	1049
Lim_09	PVA (1,25 wt%)		23	1281	754

Die Versuchsreihe mit IPDI und den verschiedenen Tensiden ergab Polyurea-Kapseln in einem Größenbereich zwischen 170 und 1400 nm. Die kleinsten Durchmesser werden dabei mit SDS als Stabilisator (Lim\_01) erreicht, was auf die sehr effektive ionische Stabilisierung zurückzuführen ist. Das Tensid PVP wurde in zwei verschiedenen Molekulargewichten eingesetzt, 10.000 g/mol (Lim\_02) und 40.000 g/mol (Lim\_03), beide Varianten lieferten die größten Kapseldurchmesser der Versuchsreihe von über einem Mikrometer. Dies ist vermutlich auf die rein sterische Stabilisierung der Tropfen und die Abwesenheit hydrophiler, funktioneller Gruppen zurück zu führen. PVP scheint als Tensid zur Bildung von möglichst kleinen Kapseln also ungeeignet zu sein. Weiterhin lieferten die Tenside PVA (Lim\_04) und LS (Lim\_05) Kapseln mit einem Durchmesser von 515 bzw. 425 nm. Wie bereits beschrieben besitzen beide Tenside funktionelle OH-Gruppen, die an der Grenzfläche der Tropfen mit beiden Phasen interagieren könne und führen so zu den gegebenen Tropfengrößen mit

vergleichsweise geringer Standardabweichung. Basierend auf den Ergebnissen der DLS Messung wurden die Proben Lim\_01, \_04, und \_05 (SDS, PVA, LS) mit Hilfe von TEM-Aufnahmen näher analysiert.

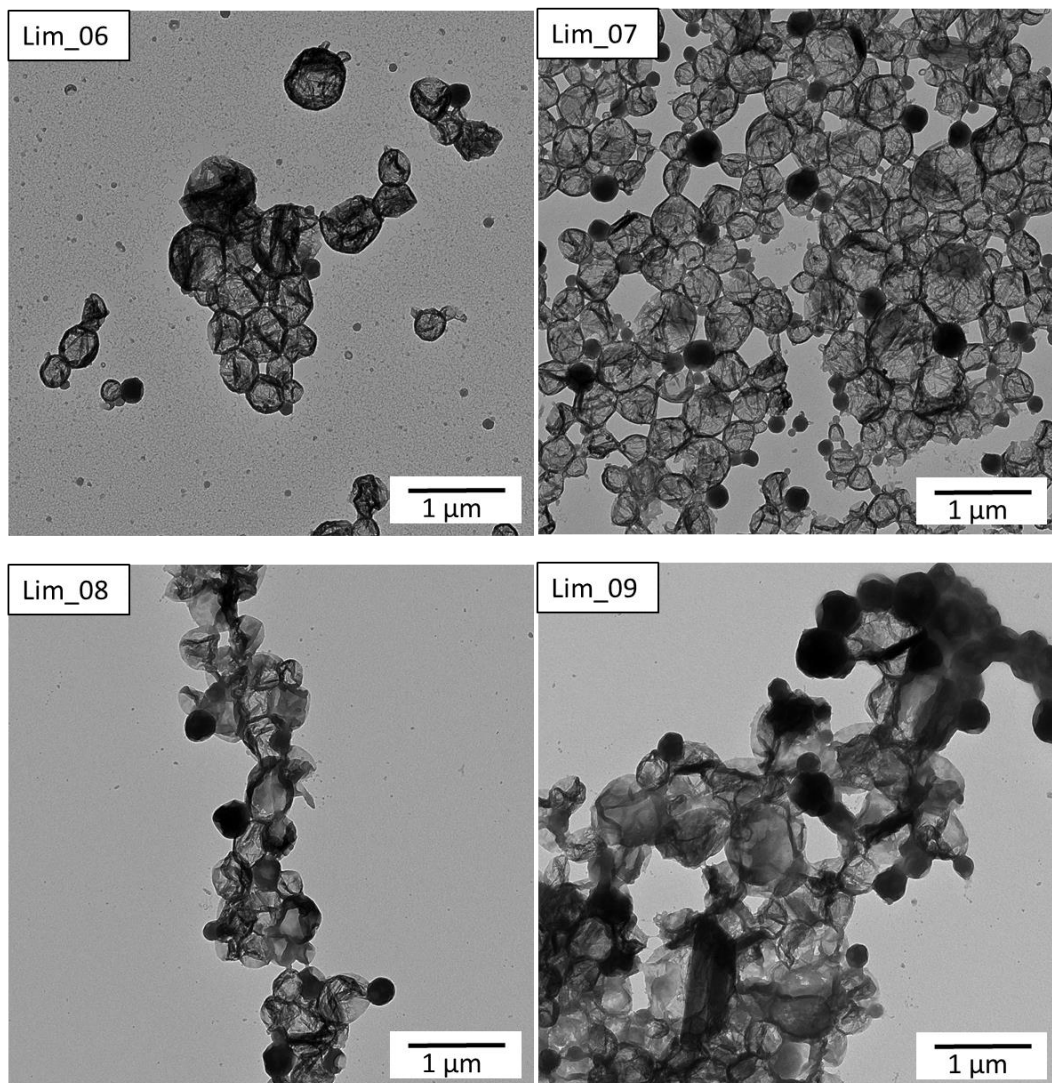


**Abbildung 5.4: TEM-Aufnahmen der Proben Lim\_01, Lim\_04, und Lim\_05 unter Verwendung von IPDI**

Anhand von Abbildung 5.4 lässt sich festhalten, dass unter Verwendung des Tensides SDS (Lim\_01) sehr viele sehr kleine Kapseln gebildet werden, diese aber eine sehr große Polydispersität zeigen. Dies lässt darauf schließen, dass zwar die anfängliche Stabilisierung während der Tropfenbildung sehr gut ist, die Tropfen aber während der Grenzflächenreaktion miteinander verschmelzen können. Daher werden keine weiteren Tests mit SDS als Tensid durchgeführt. Unter Verwendung von PVA sind zwar klar ausgeprägte Kapselstrukturen zu erkennen, die allerdings eine sehr hohe Polydispersität besitzen (Lim\_04). Da PVA allerdings mit der eingesetzten Konzentration von 2,5 wt% recht hoch konzentriert war, wurde der Einfluss der Tensid-Konzentration in einer folgenden Versuchsreihe mit TDI als Isocyanat näher untersucht. LS zeigt in der angewandten Konzentration gute Emulgierungs- und Stabilisierungseigenschaften und resultierte in der Bildung gleichmäßiger Kapselstrukturen. Auch hier wurde der Einfluss der Tensidkonzentration untersucht. Der Unterschied der Tenside LS und PVA ist die zusätzliche ionische Stabilisierung bei LS. Beide Tenside besitzen

OH-Gruppen und können in die Grenzflächenreaktion mit eingehen, formen in erster Linie aber eine sterische Stabilisierung der Tropfen.

Unter Verwendung von TDI als Isocyanat und gleicher Tensidkonzentration (2,5 wt%) werden die Kapseln mit LS (Lim\_06) um etwa 25 nm größer im Vergleich zu IPDI. Unter Verwendung von PVA (Lim\_08) nimmt die Kapselgröße etwa um 600 nm, also um mehr als das Doppelte zu. Wird zusätzlich die Tensidkonzentration halbiert, lässt sich bei beiden Tensiden eine geringe Zunahme des mittleren Durchmessers nachweisen, vgl. Tabelle 5.12, Lim\_07, Lim\_09.

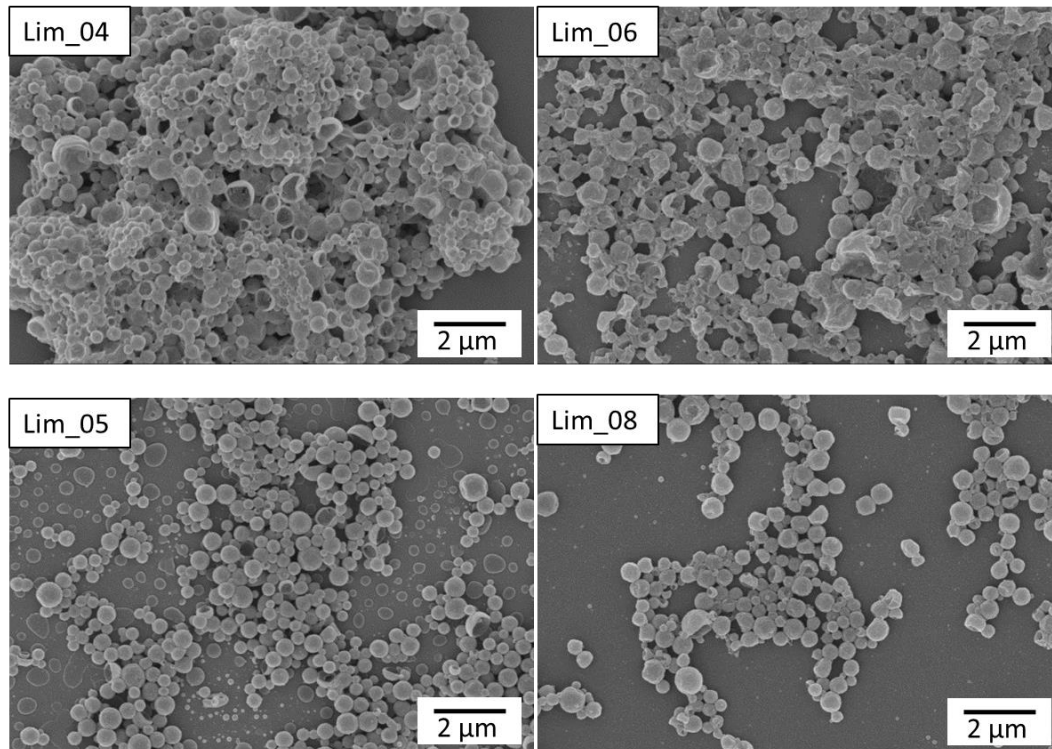


**Abbildung 5.5: TEM-Aufnahmen der Proben Lim\_06 – 09 unter Verwendung von TDI**

Die TEM Aufnahmen der TDI-vernetzten Proben (Lim\_06 - 09) zeigen jeweils klar definierte Kapseln, die unter Verwendung von LS eine deutlich homogenere Größenverteilung zeigen (Lim\_06\_07). PVA führt sowohl in hoher als auch verringerter Konzentration zu inhomogenen Strukturen und polydisperser Verteilung (Lim\_08, \_09).

Beim Vergleich von TDI und IPDI Abbildung 5.4 und Abbildung 5.5 wird deutlich, dass sich die Morphologie der TDI-vernetzten Kapseln deutlich von IPDI unterscheidet. Während die Kapseloberfläche mit IPDI sehr eben

und gleichmäßig erscheint, ist sie mit TDI deutlich rauer und strukturierter. Die Schalendicke lässt sich anhand der TEM-Aufnahmen nicht bestimmen. Um die morphologischen Unterschiede der Kapseln näher zu bestimmen, wurden zusätzlich REM-Aufnahmen angefertigt.



**Abbildung 5.6: REM Aufnahmen der Proben Lim\_04 (IPDI, PVA), Lim\_06 (TDI, PVA) Lim\_05 (IPDI, LS), Lim\_08 (TDI, LS)**

Anhand der REM-Proben wird zum einen der Vergleich zwischen den Tensiden LS und PVA aufgestellt, zum anderen der Vergleich zwischen TDI und IPDI. Der Vergleich der Tenside zeigt, dass unter Verwendung von LS (Lim\_05, \_08), auch nach dem Trockenvorgang zur Probenvorbereitung, deutlich mehr intakte Kapseln nachzuweisen sind als bei PVA (Lim\_04, \_06). Auch zeigen die LS-Kapseln eine höhere Homogenität.

Der Vergleich der Isocyanate zeigt bei TDI (Lim\_06/ 08) eine deutlicher ausgeprägte Oberflächenrauigkeit, was laut Hong et al. auf die sehr viel schnellere Reaktion von TDI zurückzuführen ist [129]. Hong beobachtete in einer vergleichenden Studie der Isocyanate TDI und IPDI diesen Unterschied in der Oberflächenstrukturierung. Zudem zerbrechen die Kapseln beim Trocknen nicht, sondern falten sich zusammen, sobald das verkapselte Limonen entweicht, was eine höhere Flexibilität der Kapselwand zeigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Kapselwand unter Verwendung von TDI eine höhere Flexibilität besitzt und mechanischer Einwirkung länger standhalten kann.

Aufgrund der vorliegenden Polyurea-Kapseln wurden für die folgenden Versuchsreihen zunächst TDI als Vernetzer und LS als Tensid ausgewählt und zur Bildung von Polyurethan-Kapseln auf Basis von Hydroxyethylcellulose (HEC) eingesetzt.

### 5.2.1.2 Einfluss der Diisocyanatmenge und des Katalysators auf die Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

Die Bildung einer Polyurea- oder Polyurethan-Kapsel unterscheidet sich im praktischen Vorgehen zunächst nur durch das eingesetzte Monomer/Polymer, das mit dem Isocyanat reagieren soll. Die weiteren Komponenten der Emulsion bleiben unverändert. Dennoch folgen die Reaktionen unterschiedlichen Kinetiken und das Isocyanat reagiert verschieden stark mit den eingesetzten Reaktionspartnern. Die Reaktionen, die zur Bildung von Polyurea bzw. Polyurethan ablaufen, sind in Kapitel 2.3.2.2 beschrieben. Die Reaktion zwischen Isocyanat und Hydroxylgruppe (Polyurethan) läuft dabei wesentlich langsamer ab als zwischen Isocyanat und Aminogruppe (Polyurea) und kann durch den Einsatz von Wärme oder Katalysatoren beschleunigt werden.

Im Folgenden wird der Einfluss des Katalysators DBTL und die Menge des eingesetzten Isocyanates TDI zur Verkapselung von Limonen in eine Polyurethan-Kapsel untersucht. Die Reaktionstemperatur wurde auf 45 °C festgesetzt, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen.

**Tabelle 5.13: DLS-Daten zur Untersuchung des Einflusses von Diisocyanatmenge und Katalysator unter Verwendung des Tensides LS**

Probe	Limonen [g]	TDI [mL]	DBTL [ $\mu$ L]	Dz [nm]	SD [nm]
Lim_10	2,0	0,6	60,7	1273	752
Lim_11	2,0	1,2	60,7	1802	1726
Lim_12	2,0	1,6	60,7	1001	617
Lim_13	2,0	1,2	-	603	215
Lim_14	2,0	1,6	-	1090	519

Es wird deutlich, dass die Kapseln unter Verwendung von HEC deutlich größer sind im Vergleich zu HMDA (Tabelle 5.12). Dies ist einerseits auf die Größe des Polymers zurückzuführen, andererseits auf die Reaktionsgeschwindigkeit, was durch den Einsatz des Katalysators und Erhöhen der Temperatur beeinflusst werden sollte. Der mittlere Kapseldurchmesser liegt mit Katalysator > 1  $\mu$ m, ohne Katalysator kann der Durchmesser auf bis zu 600 nm gesenkt werden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Beobachtungen aus Kapitel 4.2.1.2, in dem der Einsatz des Katalysators DBTL die mittlere Kapselgröße von Polyurethan-Kapseln zur Verkapselung von gelösten Salzen deutlich senken konnte.

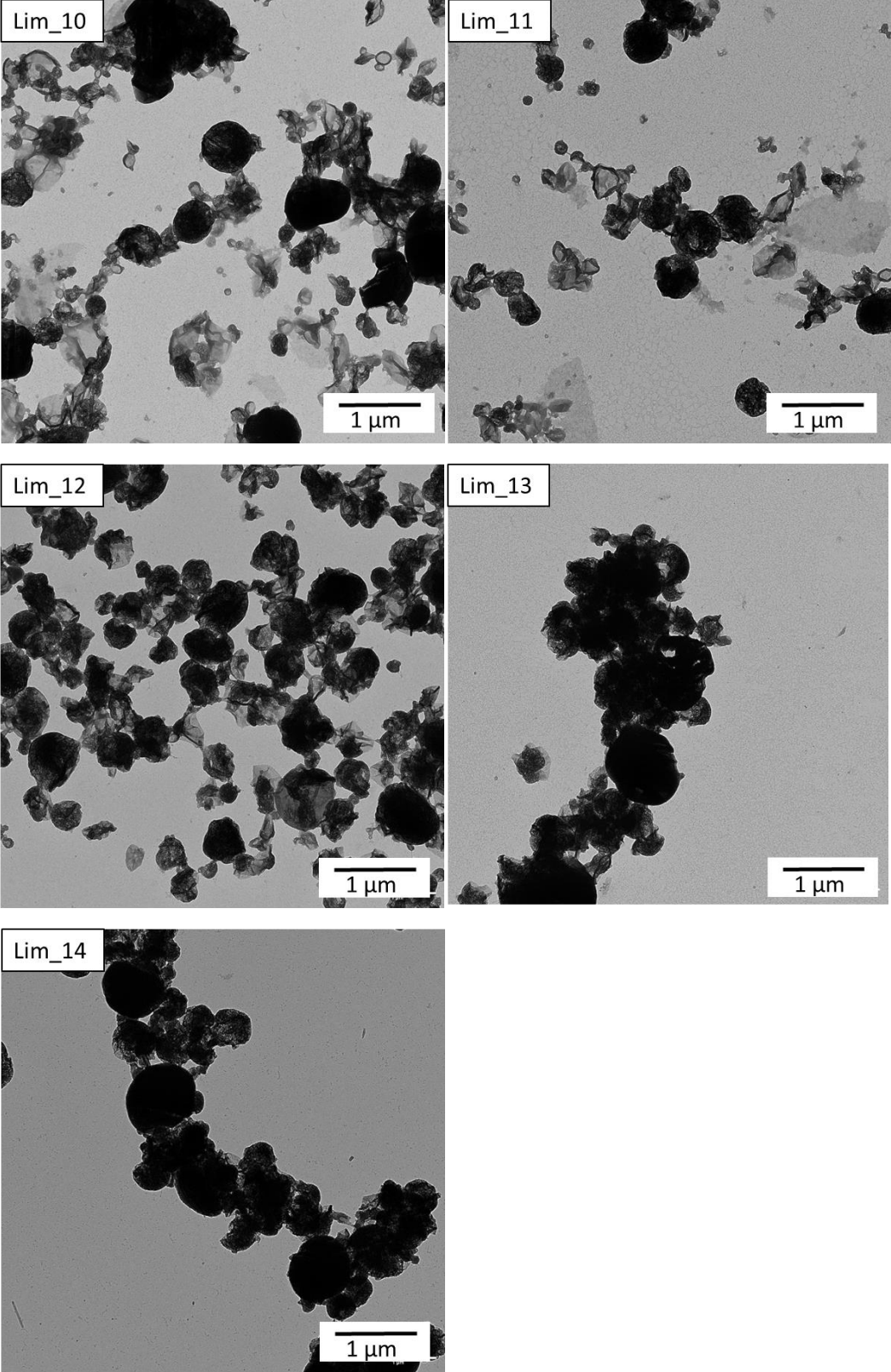
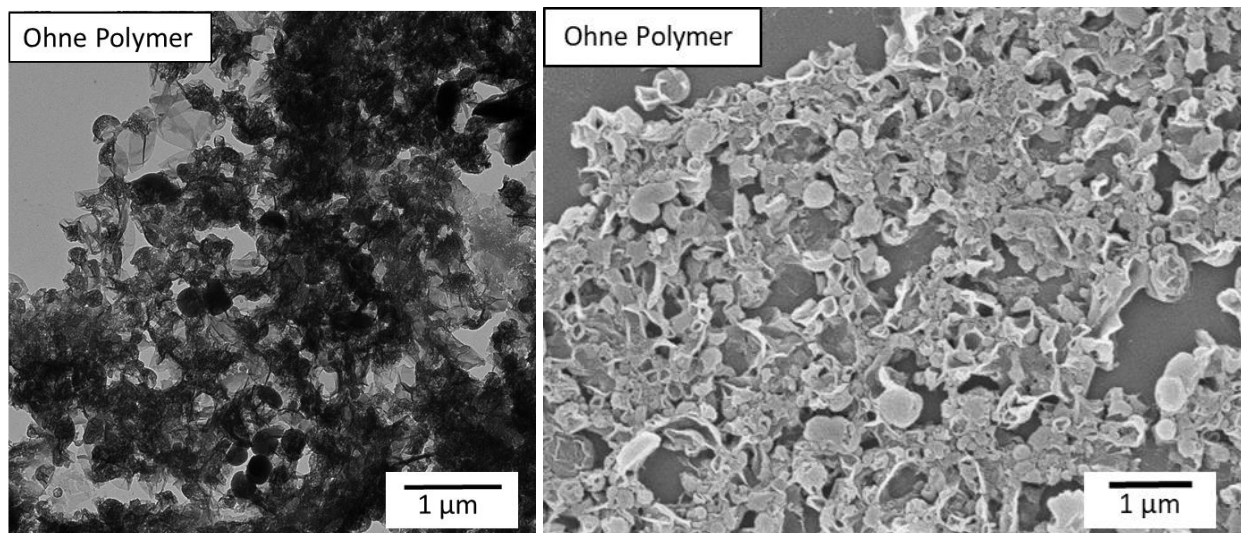


Abbildung 5.7: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_10 - Lim\_14 unter Verwendung von TDI und ggf. DBTL

Auch die TEM Aufnahmen zeigen einen deutlichen Unterschied zu den Polyurea-Kapseln. Die Polyurea-Kapseln sind während des Trocknens zur Vorbereitung oder im Vakuum des TEM fast vollständig aufgeplatzt, wodurch das verkapselte Limonen verdampfen konnte und die Kapsel transparent-grau dargestellt wurde. Die Bruchstellen waren zum Teil deutlich zu sehen, vgl. Abbildung 5.4. Im Fall von Polyurethan bleibt ein Großteil der Kapseln auch im Vakuum intakt, wodurch das Limonen nicht verdampfen kann und die Kapseln schwarz erscheinen. Polyurethan bildet demnach eine stabilere Kapselwand als Polyurea.

Der Einsatz des Katalysators zeigt anhand der DLS Daten weder einen positiven noch einen negativen Einfluss auf die Größenverteilung der Kapseln. Anhand der TEM Aufnahmen wird deutlich, dass die Kapseln mit Katalysator klar voneinander abzugrenzen sind.

Es ist davon auszugehen, dass das Tensid LS mit in die Kapselbildung eingeht, da auch hier zahlreiche Hydroxylgruppen vorliegen. Um diesen Einfluss zu untersuchen, wurde eine Probe wie beschrieben ohne die Zugabe von HEC hergestellt und auf die Kapselbildung untersucht.



**Abbildung 5.8: TEM (links) und REM (rechts) Aufnahme der Kapselbildung mit TDI ohne zusätzliches Polymer**

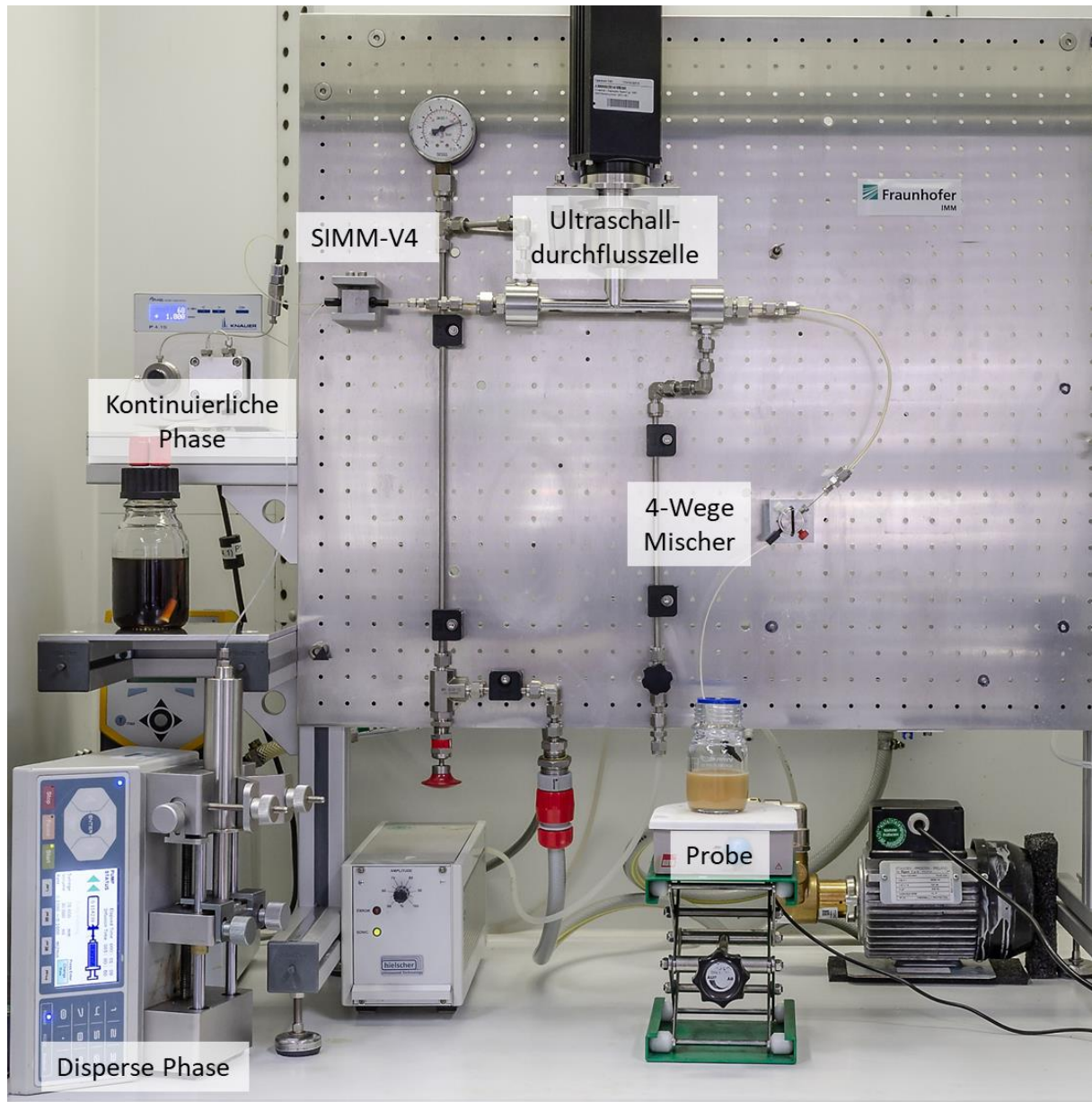
Anhand der Abbildung 5.8 ist zu erkennen, dass sich an der Grenzfläche der Tropfen in Emulsion kapselartige Strukturen ausbilden, diese allerdings nicht vergleichbar sind mit den tatsächlichen HEC- und HMDA- Kapseln. Die Strukturen sind undefiniert und bilden viele unvollständige Teilstrukturen der Kapseln. Sowohl im TEM als auch im REM sind kaum ausgebildete, intakte Kapseln zu erkennen.

Dies lässt darauf schließen, dass LS zwar teilweise in die Kapselbildung eingebunden werden kann und das Tensid kovalent an die Kapseloberfläche gebunden ist, der überwiegende Anteil der Kapselwand aber durch das eingesetzte Monomer/ Polymer erzeugt wird.

### 5.2.2 Kontinuierlicher Prozess



Abbildung 5.9: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurea-Kapseln mit einem organischen Kern aus Limonen



**Abbildung 5.10: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit einem organischen Kern aus Limonen**

Zur kontinuierlichen Synthese der Polyurea und Polyurethan Kapseln wurden die Versuchsanlagen in Abbildung 5.9 und Abbildung 5.10 genutzt. Die wässrige Phase wird jeweils mit einer HPLC gefördert und besteht aus 2,5 % Ligninsulfonat (LS) für die Polyurea Kapseln und 200 mL LS (2,5 %) mit 50 mL HEC (2,0 %) für die Polyurethan Kapseln. Die organische Phase besteht jeweils aus Limonen und Vernetzer in verschiedenen Anteilen und wird über eine Spritzenpumpe gefördert. Die Emulgierung wird mittels SIMM-V4 Mikromischer mit 50  $\mu\text{m}$  Auslass und anschließender Ultraschallhomogenisierung durchgeführt. Im Falle der Polyurea Kapseln wird das Monomer HMDA erst nach der Emulgierung zugegeben, da das sehr kleine Molekül schnell an die Grenzfläche zu den Tropfen diffundieren kann. Für die Synthese der Polyurethan Kapseln wird das Polymer HEC direkt mit dem Tensid gelöst und liegt bereits zu Beginn in der wässrigen Phase vor.

### 5.2.2.1 Auswahl des Mikromischers zur Emulgierung

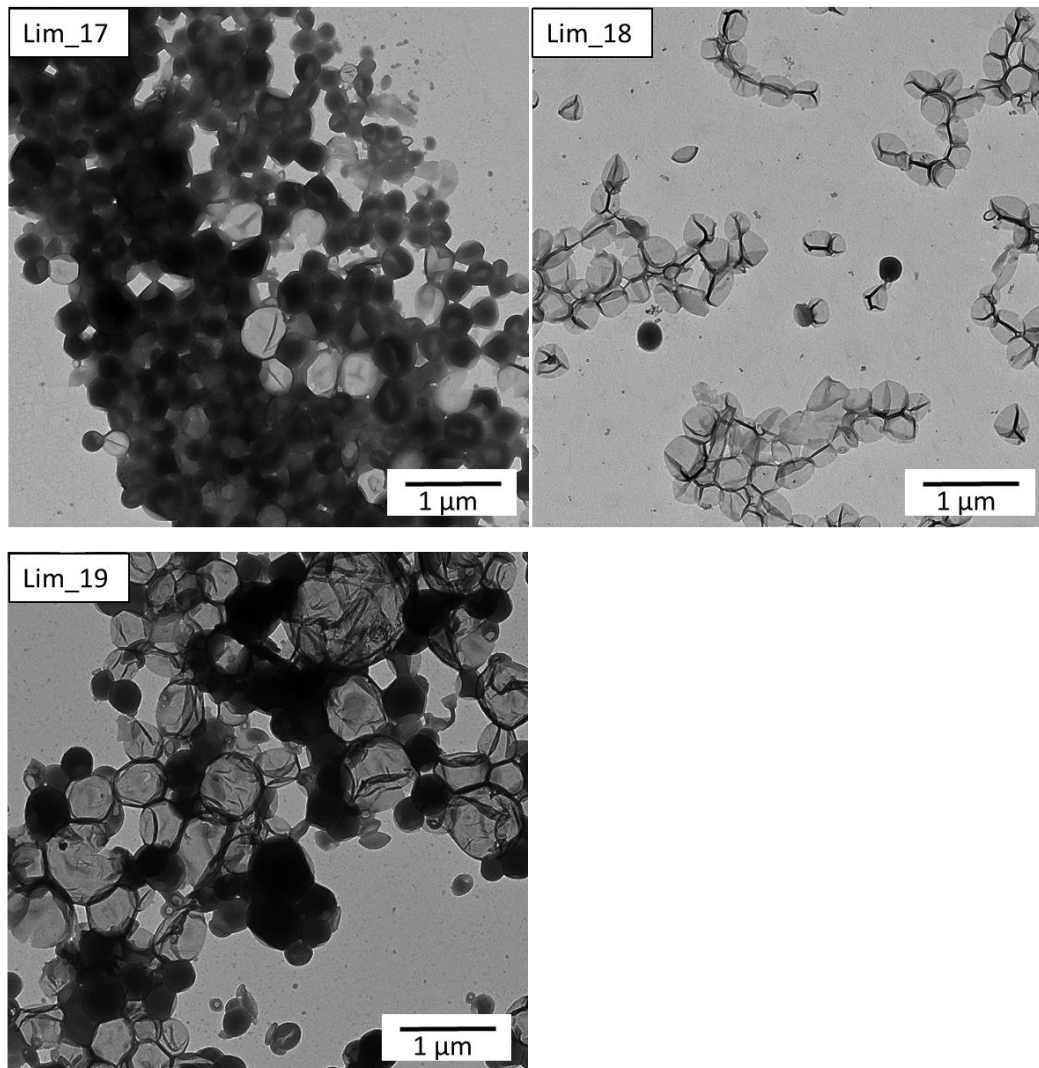
Die Auswahl des Mikromischers wurde auf Basis der Emulgierung und der resultierenden Partikelgröße und Größenverteilung getroffen. Hierzu wurden zwei SIMM-V4 Mikromischer eingesetzt, die sich ausschließlich durch den Auslass der gebildeten Emulsion unterscheiden. Die Standardausführung besitzt einen Auslass von 1,3 mm, die modifizierte Ausführung besitzt einen Auslass von 50  $\mu\text{m}$  und sollte eine effektivere Emulgierung bei niedrigen Flussraten erzeugen, vgl. Abbildung 2.18.

**Tabelle 5.14: DLS Daten zur Auswahl des Mikromischers**

Probe	Auslass SIMM-V4	Flussraten [mL/min]			Dz [nm]	SD [nm]
		Limonen/TDI	LS/H <sub>2</sub> O	HMDA		
Lim_16	1,3 mm	0,5	4,0	0,84	N/A	N/A
Lim_17	50 $\mu\text{m}$	0,06	0,6	0,1	636	539
Lim_18	50 $\mu\text{m}$	0,08	0,8	0,134	319	151
Lim_19	50 $\mu\text{m}$	0,1	1,0	0,168	563	358

Der nicht modifizierte SIMM-V4 Mikromischer mit einem Auslass von 1,3 mm konnte unter der verwendeten Flussrate von insgesamt 4,5 mL/min keine ausreichende Emulsion erzeugen. Die Scherkräfte, die bei der gegebenen Flussrate erzeugt wurden, waren nicht hoch genug, um die Tropfen in den gewünschten Größenbereich zu zerkleinern. Gleichzeitig konnte die Flussrate nicht weiter erhöht werden, da so die Verweildauer in der Ultraschallflusszelle zu gering werden würde, um an dieser Stelle eine ausreichende Homogenisierung der Tropfen zu gewährleisten. Daher wurde der modifizierte SIMM-V4 Mikromischer mit einem Auslass von 50  $\mu\text{m}$  weiter untersucht, um Tropfen mit möglichst geringer Größenverteilung zu erhalten.

Durch den verkleinerten Auslass werden die Scherkräfte an dieser Engstelle nochmals deutlich erhöht, wodurch innerhalb des Mikromischers einerseits die kammartige Mischerstruktur und zusätzlich die Engstelle zur Tropfengenerierung und -zerkleinerung beitragen. Die Emulsion fließt anschließend zur weiteren Homogenisierung durch die Ultraschallflusszelle und das Monomer HMDA wird über ein T-Stück zu dosiert. Die Emulsion wird gesammelt und zur semi-kontinuierlichen Quervernetzung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die mittlere Kapselgröße liegt zwischen 319 und 636 nm.



**Abbildung 5.11: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_17 – 19 bei verschiedener Flussraten unter Verwendung von TDI und HMDA**

Die TEM Aufnahmen in Abbildung 5.11 zeigen die Polyurea Kapseln unter Verwendung verschiedener Flussraten. Die transparenten Kapseln zeigen teilweise Risse und Öffnungen in der Kapselmembran, wodurch das verkapselte Öl im Vakuum entweichen konnte und die Kapseln transparent erscheinen. Bei den schwarzen Kapseln ist das Öl auch im Vakuum enthalten, wodurch die Kapseln keine Transparenz zeigen.

Die Reaktion fand jeweils bei Raumtemperatur und einem Verhältnis von NCO zu OH von 1:1 statt. Wie auch in den DLS Daten festgestellt werden kann, zeigt sich kein eindeutiger Trend der Kapselgröße oder -morphologie bei verschiedenen Gesamtflussraten, was darauf hinweist, dass die US-Homogenisierung durch weitere Verringerung der Gesamtflussrate nicht weiter verbessert werden kann.

Weitere Parameter, die einen Einfluss auf die Kapseln haben, sind das Verhältnis NCO/OH, die Reaktionstemperatur und das Phasenverhältnis der organischen zur wässrigen Phase. Diese Parameter wurden im Folgenden untersucht.

### 5.2.2.2 Einfluss von Isocyanatmenge, Reaktionstemperatur und Phasenverhältnis auf die Bildung einer Polyurea-Kapsel mit HMDA

Die Grenzflächenreaktion zur Bildung der Polyurea-Kapsel hängt im Wesentlichen von der eingesetzten Isocyanat-Menge und der Reaktionstemperatur ab. Je mehr funktionelle OH- und NCO-Gruppen in die Reaktion eingehen, desto dicker und dichter wird die Kapselschale. Mit höherer Reaktionstemperatur soll einerseits die Bildung von Nebenprodukten reduziert werden und die Reaktion selbst beschleunigt werden.

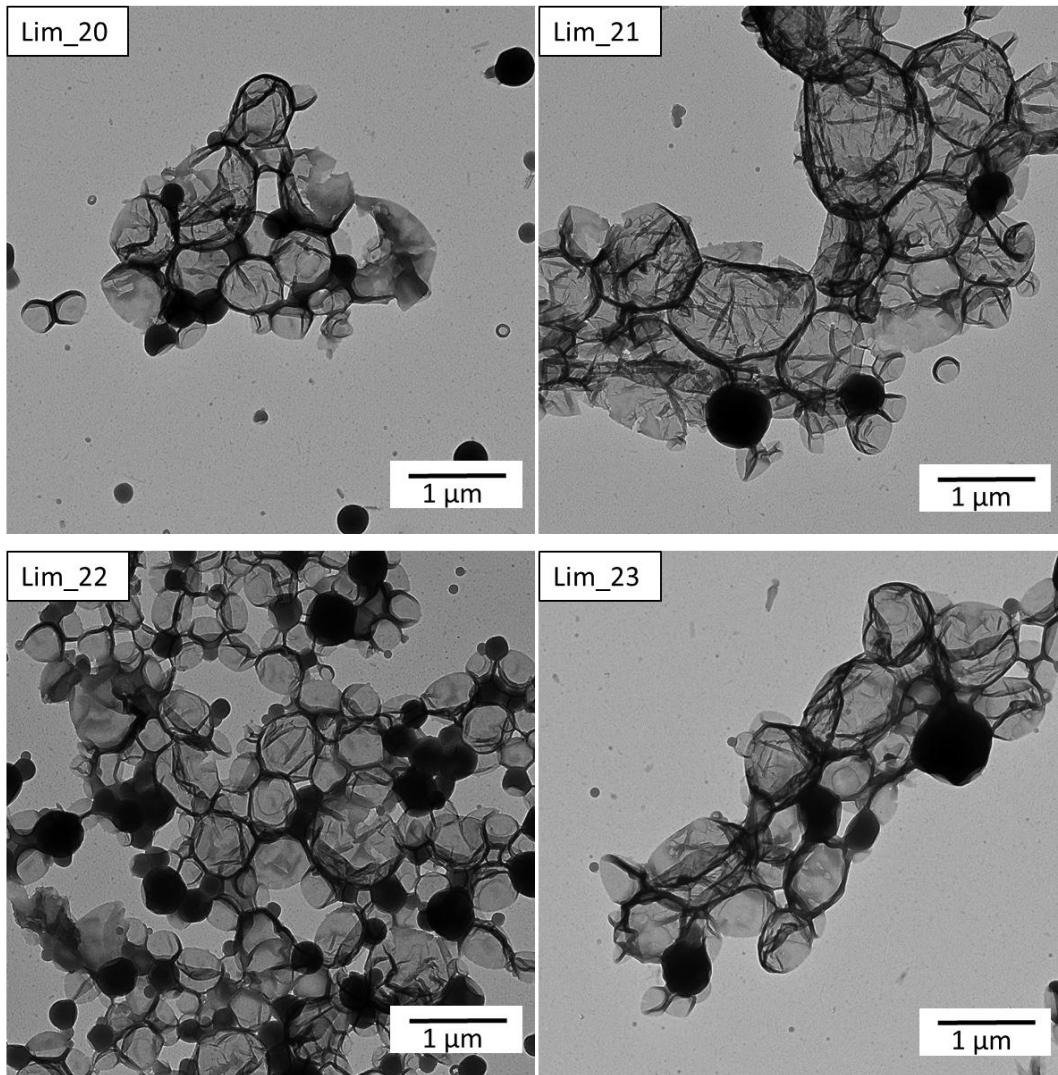
Das Phasenverhältnis der dispergierten zur kontinuierlichen Phase hat Einfluss auf die relative Tensidmenge zur Tropfenoberfläche, welche mit steigendem dispergiertem Anteil abnimmt. Wird der dispergierte Anteil erhöht, wird auch der Abstand der Tropfen bzw. Kapseln in Emulsion zueinander verringert. Die Zusammensetzung der organischen Phase bleibt unverändert, wodurch eine Veränderung des Phasenverhältnisses auch das Verhältnis NCO/OH verändert.

**Tabelle 5.15: DLS-Daten zum Einfluss verschiedener Diisocyanatmengen auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]			NCO/NH <sub>2</sub>	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/ TDI	LS/H <sub>2</sub> O	HMDA				
Lim_19	0,1	1,0	0,168	1:1	23	563	358
Lim_20	0,1	1,0	0,252	1:1,5	23	369	113
Lim_21	0,1	1,0	0,336	1:2	23	1138	1071
Lim_22	0,1	1,0	0,168	1:1	45	408	196
Lim_23	0,1	1,0	0,336	1:2	45	897	803
Lim_24	0,2	1,0	0,336	1:1	23	934	839
Lim_25	0,3	1,0	0,504	1:1	23	2349	2672

Mit steigendem Anteil an NH<sub>2</sub>-Gruppen sinkt der mittlere Kapseldurchmesser von 563 nm (Lim\_19) auf 369 nm (Lim\_20), bevor er bei doppeltem Isocyanatgehalt etwa auf das Zweifache ansteigt (Lim\_21). Eine Erhöhung des NH<sub>2</sub>-Anteils um 50 % auf ein Verhältnis von NCO/NH<sub>2</sub> von 1:1,5 trägt also zur Bildung einer stabilen Kapsel bei, eine weitere Erhöhung allerdings beeinflusst die Kapselbildung nachteilig. Das Erhöhen der Reaktionstemperatur bringt verringert in beiden untersuchten Mischungsverhältnissen den mittleren Durchmesser um mehr als 150 nm (Lim\_22, Lim\_23) und deutet so auf eine schnellere Quervernetzung der Tropfengrenzfläche hin.

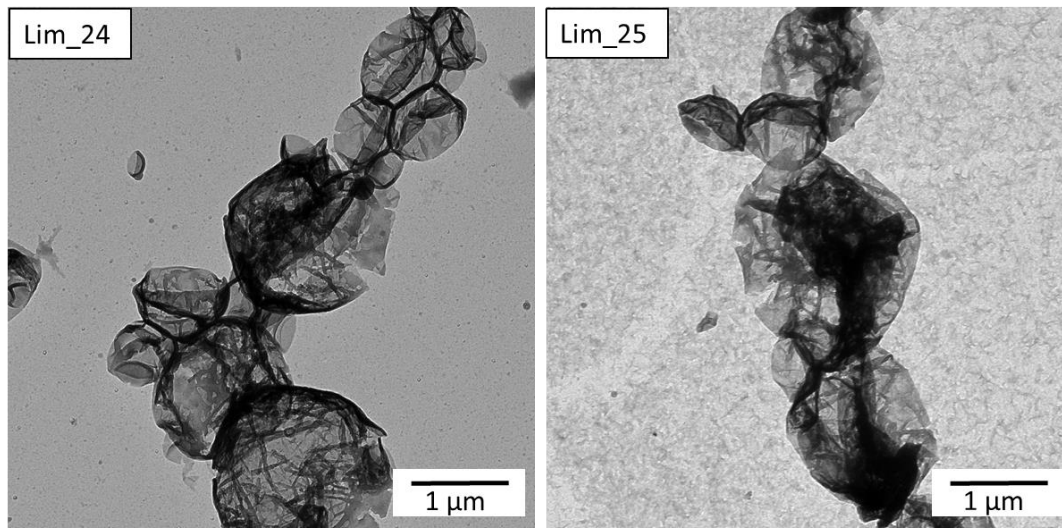
Bei Erhöhen des organischen Anteils (Lim\_24, Lim\_25) wird bereits anhand der DLS Daten deutlich, dass die mittlere Größe mit steigendem organischen Anteil zunimmt. Hier kann es in der Tropfenphase, vor der Quervernetzung der Kapselwand, eher zu Koaleszenz der Tropfen kommen, da die Tropfen räumlich näher beieinanderliegen.



**Abbildung 5.12: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_20–\_23 mit erhöhtem NCO-Gehalt mit TDI und HMDA**

Aus den TEM-Aufnahmen in Abbildung 5.12 wird außerdem ersichtlich, dass die Kapseln, hergestellt bei Raumtemperatur, unabhängig vom Isocyanatgehalt im Vakuum sichtbar aufplatzen. Es ist kein Unterschied in der Kapselstabilität erkennbar. Auch bei höherer Reaktionstemperatur öffnen sich die Kapseln und Limonen kann entweichen, wodurch die Kapseln im TEM transparent erscheinen. Die Kapselgröße und Größenverteilung ist bei niedrigerem NCO-Gehalt und 45 °C am homogensten (Lim\_22).

Die TEM-Aufnahmen der Proben mit erhöhtem organischen Anteil (vgl. Abbildung 5.13) zeigen, dass die gebildeten Kapseln einen mittleren Durchmesser von 1-2 µm besitzen und damit etwa doppelt so groß wie die Kapseln mit geringerem organischen Anteil. Dies ist vermutlich auf das veränderte Verhältnis des Tensides zur organischen Phase zurückzuführen. Der absolute Anteil an Tensid in dem System wurde nicht verändert, gleichzeitig aber der Anteil der organischen Phase und damit die zu stabilisierende Oberfläche erhöht. Durch die geringere Stabilisierung der Tropfen ist zu erwarten, dass diese bereits während der Emulgierung eine Größe von > 1 µm besitzen und zusätzlich vor der Quervernetzung miteinander verschmelzen können.

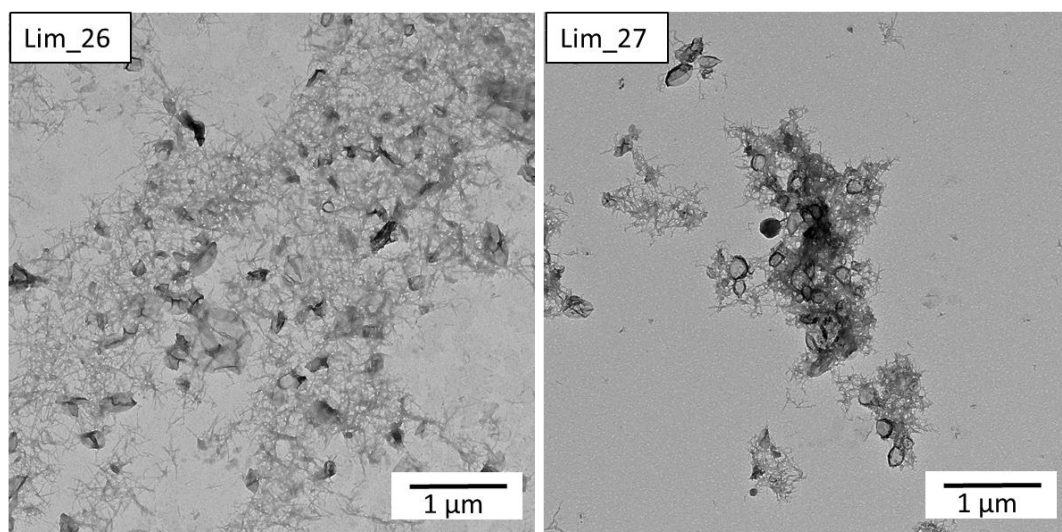


**Abbildung 5.13: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_24 und Lim\_25 mit erhöhtem organischen Anteil mit TDI und HMDA**

Dennoch bleibt anzumerken, dass unter Verwendung von HMDA und TDI als Materialien zur Quervernetzung die Kapselbildung im mikrofluidischen System erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die weiteren Optimierungsschritte umfassen die Synthese von Polyurea-Kapseln mit Ethylendiamin in Kombination mit HMDA als Schalenmaterialien und überführen die bereits identifizierten Parameter auf die Verwendung von Hydroxyethylcellulose als Schalenmaterial zur Bildung von Polyurethan-Kapseln

### 5.2.2.3 Bildung einer Polyurea-Kapsel mit Ethylendiamin als Kapselmaterial

Um eine noch dichtere Schale zur Verkapselung des Limonens zu erhalten, wurde Ethylendiamin (EDA) eingesetzt, das im Vergleich zu HMDA noch kleiner ist und sich so enger an die Tropfengrenzfläche anlagern kann. Gleichzeitig besitzt das kleinere Molekül eine geringere Flexibilität, was wiederum Auswirkungen auf die Kapselbildung haben kann. Da HMDA bereits erfolgreich zur Kapselbildung eingesetzt wurde, wird EDA als alleiniges Molekül und in Kombination mit HMDA eingesetzt.



**Abbildung 5.14: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_26 und Lim\_27 mit EDA und HMDA als Kapselmaterial und TDI**

Anhand der TEM-Aufnahmen wird klar, dass sich das Monomer EDA weder alleine noch in Kombination mit HMDA eignet, um Kapseln zu bilden. Die Aufnahmen zeigen einen überwiegenden Anteil der abgebildeten Strukturen als Fasern und nur einen kleinen Anteil als Kapselstrukturen. Auch die Zugabe von HMDA konnte die Kapselbildung nicht verbessern.

#### 5.2.2.4 Einfluss von Phasenverhältnis und Reaktionstemperatur auf die Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

Wie bereits in der Versuchsreihe zur Verkapselung von Limonen in eine Polyurea-Kapsel beschrieben, spielen die Reaktionstemperatur und das Phasenverhältnis auch bei der Bildung einer Polyurethan-Kapsel eine wichtige Rolle. In den Batch-Versuchen wurde bereits festgestellt, dass zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel der Katalysator DBTL eingesetzt werden sollte, um die Reaktionsgeschwindigkeit der Reaktion zu erhöhen. Dazu werden DBTL und TDI separat voneinander in Limonen gelöst und erst im mikrofluidischen System gemischt, sodass ein vorzeitiges Reagieren der Reagenzien mit den OH-Gruppen des Edelstahls der Spritzenpumpe oder mit Restfeuchte des Limonens verhindert wird.

Zur Variation des Phasenverhältnisses wurde zunächst die Flussrate der wässrigen Phase schrittweise erhöht. Zur weiteren Untersuchung der TDI- bzw. DBTL-Menge wurde anschließend die Flussrate der organischen Phasen erhöht. Hier wird ein herausragender Vorteil der mikrofluidischen Partikelsynthese deutlich. In kürzester Zeit können viele Parameter variiert und so große und zusammenhängende Messreihen erstellt werden. Es kommt zu keinem Unterschied beim Ansetzen der verschiedenen Edukte oder im Handling der Proben.

**Tabelle 5.16: DLS Daten zum Einfluss des Phasenverhältnisses und der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC**

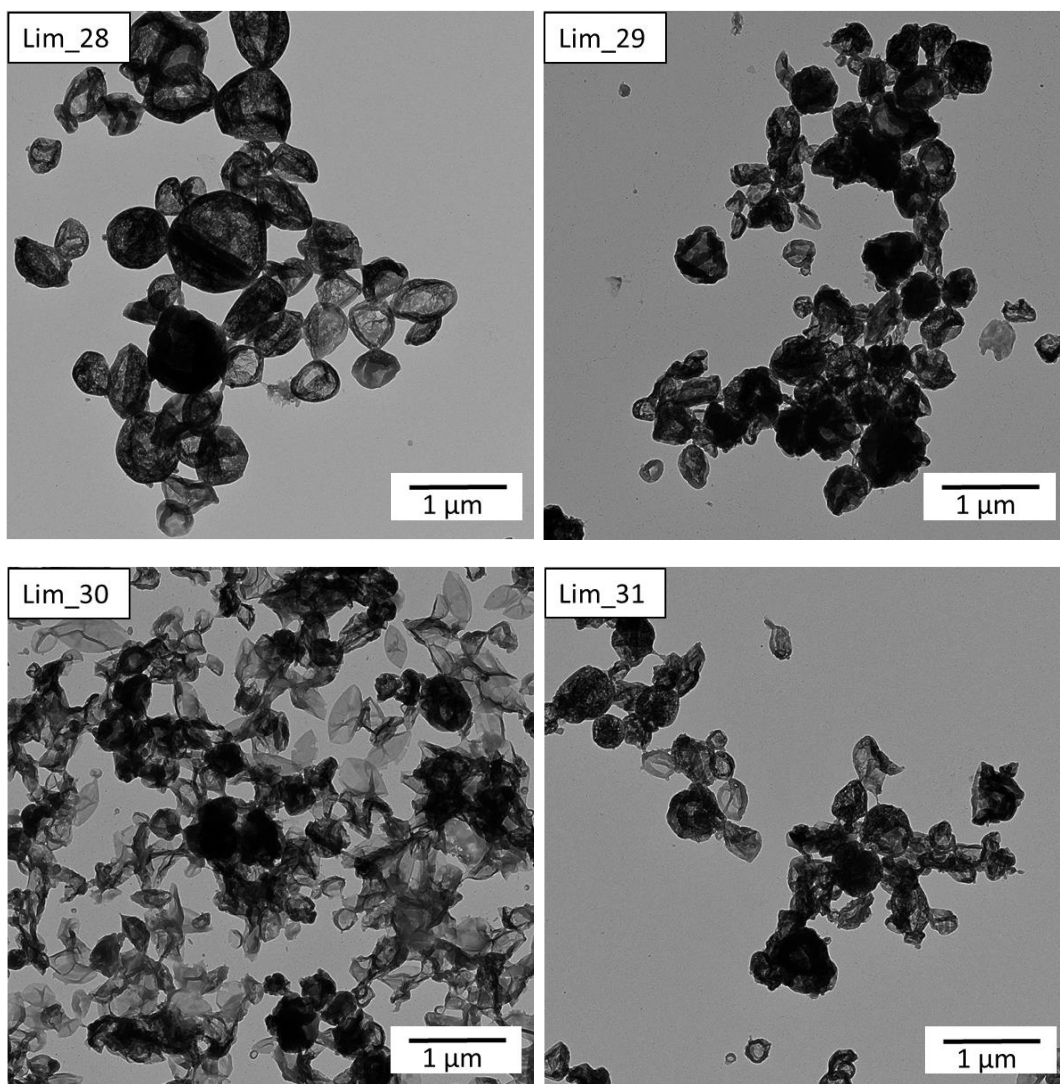
Probe	Flussraten [mL/min]			O/W	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/ TDI	Limonen/ DBTL	LS/HEC/H <sub>2</sub> O				
Lim_28	0,1	0,1	1,0	1:5	45	1090	819
Lim_29	0,1	0,1	2,0	1:10	45	551	176
Lim_30	0,1	0,1	3,0	1:15	45	819	465
Lim_31	0,2	0,2	3,0	2:15	23	963	471
Lim_32	0,2	0,2	3,0	2:15	45	1435	807

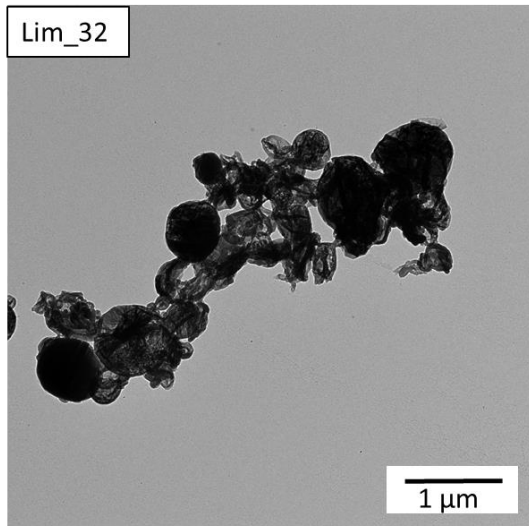
Vorhergehende Versuchsreihen haben ein optimales Phasenverhältnis O/W von 1:10 im mikrofluidischen System gezeigt. Hier wurde das Phasenverhältnis O/W zwischen 1:5 und 1:15 variiert, um weitere Verbesserungen oberhalb und unterhalb des bisherigen Optimums von 1:10 zu untersuchen. Wie bereits bei den Polyurea-Kapseln berichtet wurde, führt ein geringes Phasenverhältnis von 1:5 (Lim\_28) zu großen Kapseldurchmessern und hohem PDI, da die Kapseln räumlich sehr nahe beieinanderliegen und somit einfacher verschmelzen können. Dementsprechend wäre eine sinkende Kapselgröße mit zunehmender Verdünnung zu

erwarten. Wird das Phasenverhältnis auf 1:10 (Lim\_29) erhöht, wird zunächst eine Verringerung des Kapseldurchmessers beobachtet, der wiederum ansteigt wenn das Phasenverhältnis auf 1:15 (Lim\_30) erhöht wird. Dies ist auf die sinkende Verweilzeit in der US-Zelle zurückzuführen, wodurch weniger Energieeintrag in das System stattfindet. So wurde auch in der aktuellen Versuchsreihe bestätigt, dass das Phasenverhältnis von 1:10 gute Voraussetzungen liefert, um möglichst kleine und homogene Tropfenverteilungen zu generieren.

Wird anschließend der organische Anteil erhöht (Lim\_32) sink das Phasenverhältnis wieder auf 2:15 und die Partikelgröße steigt auf 1435 nm. Die Reaktion bei Raumtemperatur verringerte die Größe um ca. 500 nm (Lim\_31).

In Abbildung 5.15 sind die mikrofluidisch hergestellten Kapseln unter Variation des Phasenverhältnisses und der TDI-Menge dargestellt. Es wird deutlich, dass bei allen verwendeten Parameter-Kombinationen Kapseln hergestellt werden konnte, die sich in ihrer Morphologie und Größe unterscheiden, was bereits anhand der DLS Daten ersichtlich wurde. Probe Lim\_29 (Phasenverhältnis 1:10) wird ausgewählt, um als Basis für die weiteren Tests zu dienen.





**Abbildung 5.15: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_28 bis Lim\_32 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln unter Verwendung verschiedener Phasenverhältnisse und Vernetzer-Mengen mit HEC und TDI/DBTL**

Obwohl die Proben zunächst erfolgreich hergestellt werden konnten, wurde im Verlauf der Herstellung ein langsamer aber anhaltender Druckanstieg an der HPLC-Pumpe beobachtet. Dies weist darauf hin, dass der erste Mikromischer, der zur Durchmischung von TDI und DBTL in Limonen eingesetzt wurde, langsam blockierte. Die ungewollte Reaktion von TDI und DBTL sollte bereits dadurch vermieden werden, dass die beiden Komponenten getrennt voneinander aufbewahrt und gepumpt werden und erst im System aufeinandertreffen. Dennoch findet bereits beim Aufeinandertreffen der Lösungen im Mikromischer eine Reaktion mit den OH-Gruppen des Edelstahlgehäuses statt, was letztendlich die Blockade des Mixers nach sich zieht. Die Durchmischung von TDI und DBTL könnte zwar auch durch einen anderen Mikromischer mit größerer Struktur, beispielsweise den CPMM, durchgeführt werden, allerdings ist auch hier eine Reaktion mit dem Edelstahlgehäuse zu erwarten. Da die beiden Phasen O/W durch den SIMM-V4 mit 50 µm Auslass letztendlich emulgiert werden sollen, wäre auch hier eine Blockade des Mixers zu erwarten. Daher wurde im Folgenden auf den Einsatz des Katalysators verzichtet und untersucht, ob eine weitere Erhöhung der Temperatur ebenfalls zu den gewünschten Resultaten führt. Wie bereits erwähnt wurde, findet sich eine Vielzahl an wissenschaftlichen Publikationen, die eine Mikroverkapselung mittels Grenzflächenpolykondensation sowohl mit als auch ohne Katalysator durchführen.

#### **5.2.2.5 Einfluss des Katalysators auf die Verkapselung von Limonen in eine Polyurethan-Kapsel mit HEC**

Das Erhöhen der Reaktionstemperatur soll eine Blockade des mikrofluidischen Systems vermeiden und dennoch zur gewünschten Verkapselung von Limonen führen. Testweise wurde der Katalysator manuell zu einer Probe nach der Emulgierung zu dosiert. Die Reaktionstemperatur wurde dabei von Raumtemperatur auf 45 °C und 60 °C erhöht.

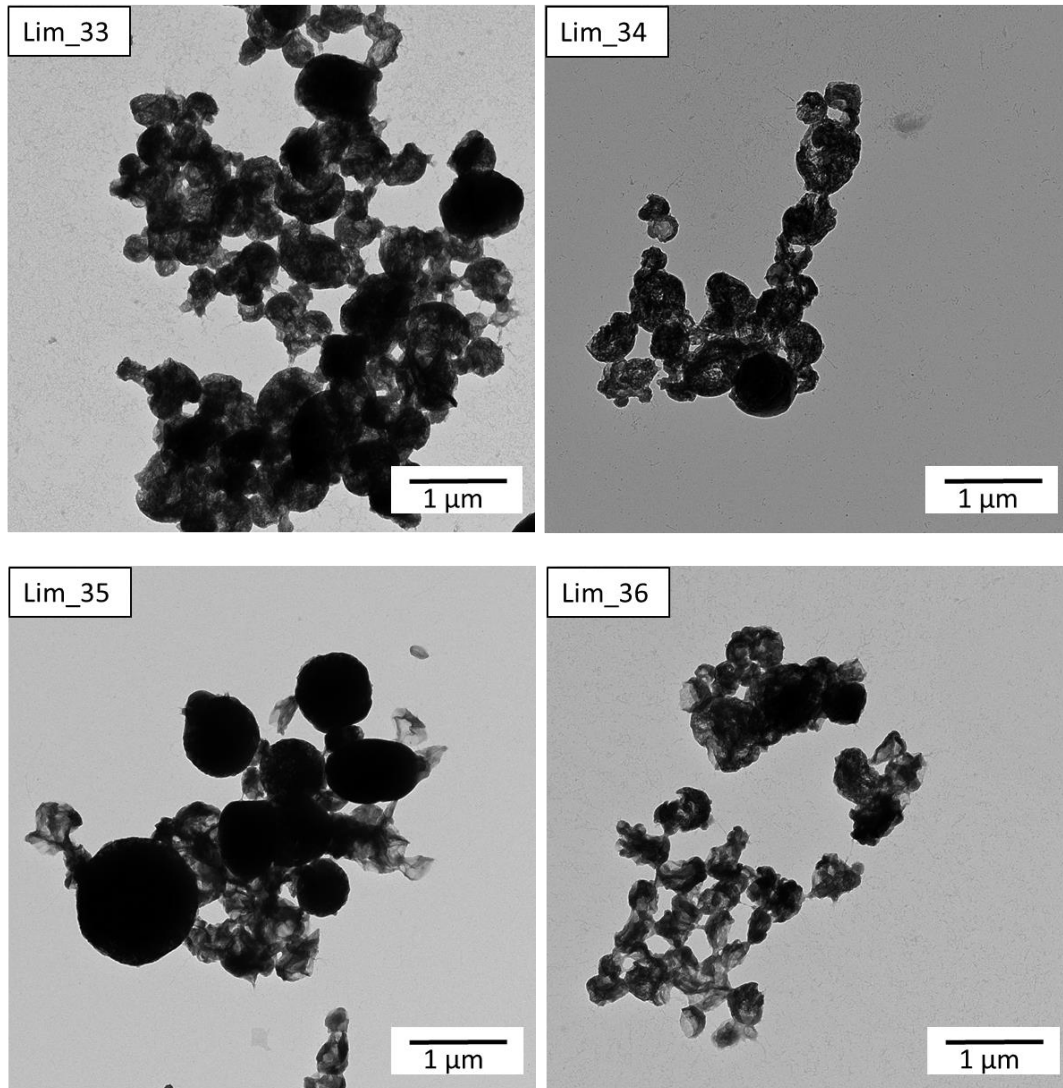
**Tabelle 5.17: DLS Daten zum Einfluss des Katalysators auf die Kapselbildung**

Probe	Flussraten [mL/min]		O/W	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/TDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O				
Lim_33	0,2	2,0	1:10	23	1817	679
Lim_34	0,2	2,0	1:10	45	1824	998
Lim_35	0,2	2,0	1:10	60	2053	1414
Lim_36*	0,2	2,0	1:10	45	1658	599

\*es wurden 11 mL Probe gesammelt (5 Minuten) und 10 µL DBTL zu dosiert

Die Reaktion ohne DBTL führt bei jeder Reaktionstemperatur zu Kapseln mit einem Durchmesser zwischen 1800 nm bis 2000 nm, was etwa der drei- bis vierfachen Größe der Kapseln mit DBTL entspricht. Mit zunehmender Reaktionstemperatur ist jeweils ein Anstieg der Kapselgröße und der Standardabweichung messbar.

In einigen Studien, in denen ebenfalls hydrophobe Substanzen mittels Grenzflächenpolymerisation in eine Polyurethan-Schale verkapselt wurden, wurde der Katalysator DBTL nachträglich zu der Emulsion zugefügt. DBTL ist ein stark hydrophobes Molekül und kann in der wässrigen Phase ausschließlich mittels Diffusion zu der hydrophoben Grenzfläche gelangen, was die Effektivität dieser Vorgehensweise stark begrenzen dürfte. Rodrigues et. al entwickelten ein mehrstufiges Verfahren, um Limonen in eine Polyurea/-urethan Mikrokapsel mit einer Größe von ca. 10 µm zu verkapseln und gaben den Katalysator DBTL erst nach der Emulgierung und Erhitzung auf Reaktionstemperatur zu [140]. Tekin et. al modifizierten dieses Verfahren, um ein weiteres Öl zu verkapseln [147]. Durch nachträgliche Zugabe des Katalysators in dieser Testreihe (Lim\_36) wurde die Größe um etwa 200 nm reduziert, im Vergleich zu der Probe ohne Katalysator (Lim\_34). Dennoch ist die Größe nicht vergleichbar mit der Probe Lim\_29, bei der der Katalysator im inneren der dispersen Vorlag. Auch das Erhöhen der Reaktionstemperatur zeigte keinen Einfluss auf die Kapselgröße. Daher ist davon auszugehen, dass die Tropfen bereits vor dem Aufheizen auf die Reaktionstemperatur miteinander koaleszieren. Der aktuelle Prozess sieht vor, dass die Probe unter ständigem Rühren gesammelt wird und erst dann in ein Ölbad gestellt wird, wenn das gesamte Probenvolumen gesammelt wurde.



**Abbildung 5.16: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_33 bis Lim\_36 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und mit nachträglicher Zugabe von DBTL (Lim\_36) mit HEC und TDI**

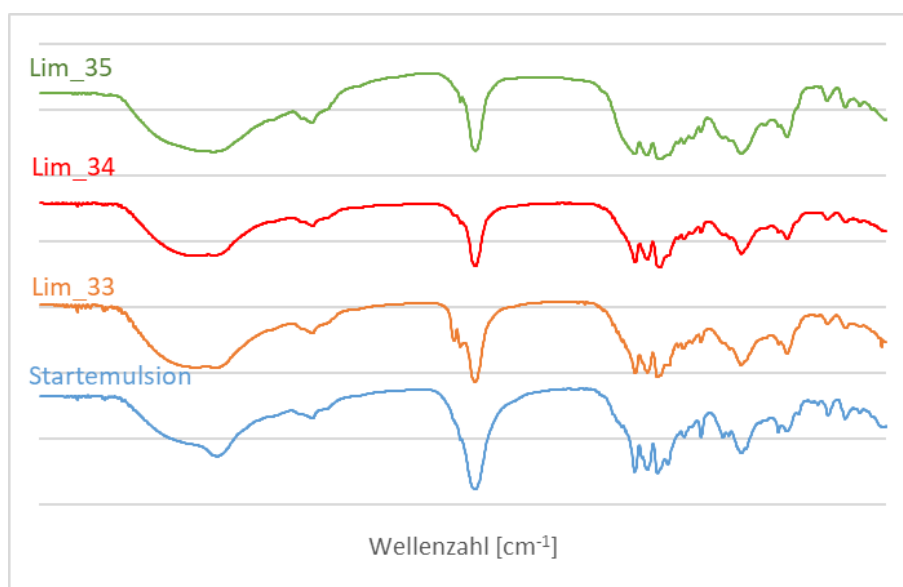
Anhand der TEM Aufnahmen in Abbildung 5.16 kann kein eindeutiger Unterschied der Kapselmorphologie bei verschiedenen Temperaturen festgestellt werden. Es sind sowohl kleinere Kapseln zu finden, die während der Probenvorbereitung ineinander zusammenfallen, wenn das Limonen entweicht, als auch größere, stabilere Kapseln, die das Limonen auch im Vakuum einschließen. Einzig die Kapseln Lim\_36 sind fast vollständig ineinander zusammengefallen. Die Kapseln scheinen durch die Zugabe von DBTL eine geringere Stabilität zu haben.

Mittels FT-IR wurde die Zusammensetzung der Proben untersucht. Nach einer Reaktionsdauer von 4 Stunden bei verschiedenen Temperaturen wurden jeweils 2 mL Probe entnommen und die Reaktion der Isocyanate durch Einfrieren in flüssigem Stickstoff gestoppt. Anschließend wurden die Proben gefriergetrocknet und über KBr-Tabletten und FT-IR analysiert.

In Abbildung 5.17 sind die FT-IR Spektren der Polyurethan-Bildung unter Verwendung von TDI als Isocyanat dargestellt. Die Startemulsion ohne erhöhte Reaktionstemperatur und direkt nach Herstellung im

mikrofluidischen System zeigt dabei einen deutlich größeren NCO-Anteil bei  $2275\text{ cm}^{-1}$  als sie Proben bei erhöhter Temperatur und nach 4 Stunden Reaktionszeit.

Die Daten zeigen, dass bei einer Reaktionstemperatur von  $45\text{ °C}$  (Lim\_34, rote Linie) weniger freie NCO Gruppen nachzuweisen sind als bei einer Reaktionstemperatur von  $60\text{ °C}$  (Lim\_35, grüne Linie) oder Raumtemperatur (Lim\_33, orange Linie). Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass die Reaktion bei  $60\text{ °C}$  sehr schnell zu einer sehr dichten Kapselschale führt und das übrige eingeschlossene NCO nicht weiter mit dem HEC, bzw. dessen OH-Gruppen reagieren kann. Die Reaktion bei Raumtemperatur ist vermutlich noch nicht abgeschlossen. Es zeigen sich angelagert an den NCO-peak bei  $2275\text{ cm}^{-1}$  weitere ausgeprägte Peaks, die bei höherer Reaktionstemperatur nicht oder nur sehr schwach nachzuweisen sind. Dies ist wahrscheinlich ebenfalls auf das nicht-reagierte NCO zurückzuführen und wird im Signal der Startemulsion vom NCO-peak überlagert.



**Abbildung 5.17: FT-IR Spektren der Polyurethan-Kapseln mit TDI bei verschiedenen Temperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim\_33 – Lim\_35)**

Alle Proben zeigen gleichermaßen einen breiten Peak zwischen  $3250$  und  $3600$  der auf viele NH- und OH-Verbindungen hinweist. Diese deutet einerseits auf eine angelagerte Restfeuchte des KBr hin und stammt außerdem von Hydroxyethylcellulose und Ligninsulfonat. Die Startemulsion hat hierbei wiederum ein zusätzliches Signal bei  $3300\text{ cm}^{-1}$ , das C-H Streckschwingungen anzeigt. Die zusammengelagerten Signale zwischen  $2800$  und  $3000\text{ cm}^{-1}$  zeigen ebenfalls C-H Schwingungen an, die auf einen Rest an nicht-verdampftem Limonen hindeuten.

Das Spektrum der Startemulsion zeigt drei ausgeprägte Peaks zwischen  $1440$  und  $1640\text{ cm}^{-1}$ , die bei allen weiteren Reaktionsspektren an Intensität verlieren. Gleichzeitig bildet sich ein vorgelagertes Signal bei ca.  $1730\text{ cm}^{-1}$ . Dieses Signal gehört zu einer C-O-Bindung, die dem Polyurethan angehört. Das Signal ist allerdings bei Lim\_34 am schwächsten ausgebildet, was vermuten lässt, dass die Reaktion hier nicht primär zu Polyurethan führt, sondern wahrscheinlich zu Polyamid-Bindungen ( $1241\text{ cm}^{-1}$ ). Die Reaktion mit DBTL bei gleicher

Temperatur entgegen zeigt ein ähnlich ausgeprägtes Signal wie die Reaktion bei 60 °C. Eine vorhandene Methylgruppe bei 1450 cm<sup>-1</sup> in der Startemulsion nimmt unter allen Reaktionsbedingungen ab.

### 5.2.2.6 Einfluss des Diisocyanates IPDI und der Reaktionstemperatur zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC

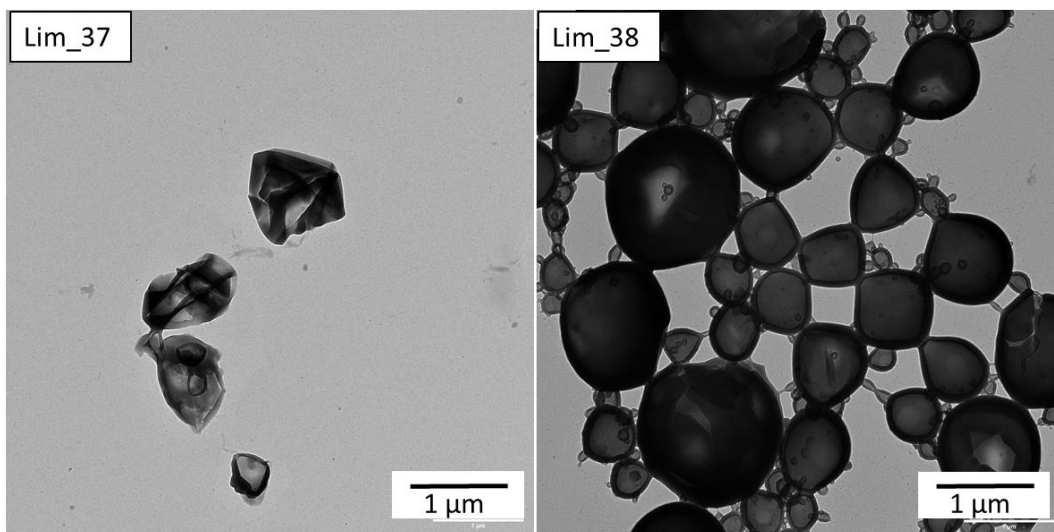
Zu Beginn der Versuchsreihe im Batch wurde festgestellt, dass neben TDI auch das Isocyanat IPDI geeignet ist, um die Verkapselung von Limonen in eine Polyurea- Kapsel durchzuführen. Unter Verwendung von IPDI wurden die Kapseln etwa 25 nm kleiner und zeigten eine glattere Oberfläche.

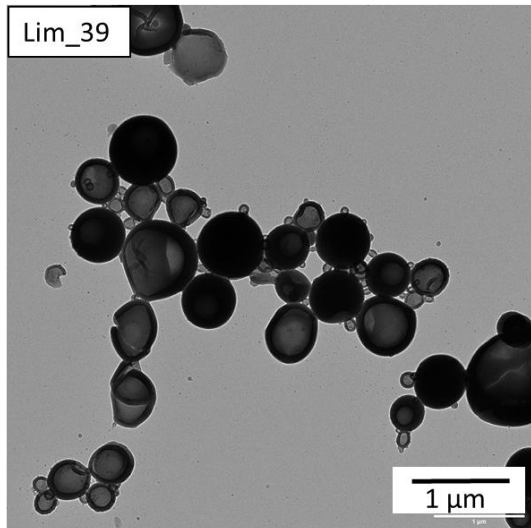
Nun sollte überprüft werden, ob dies auch bei der Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln zu beobachten ist. Hierzu wurde die organische Phase mit IPDI statt TDI hergestellt. Die wässrige Phase und die Flussraten wurden nicht verändert. Um auch hier den Einfluss der Reaktionstemperatur zu überprüfen, wurden die Emulsionen wiederum bei Raumtemperatur, 45 °C und 60 °C reagiert.

**Tabelle 5.18: DLS Daten zum Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC und IPDI**

Probe	Flussraten [mL/min]		O/W	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/IPDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O				
Lim_37	0,2	2,0	1:10	23	1719	949
Lim_38	0,2	2,0	1:10	45	1356	315
Lim_39	0,2	2,0	1:10	60	848	255

In dieser Versuchsreihe wird deutlich, dass die Kapselgröße und die Größenverteilung mit zunehmender Reaktionstemperatur abnehmen, was eine zunehmend homogene Verteilung belegt.

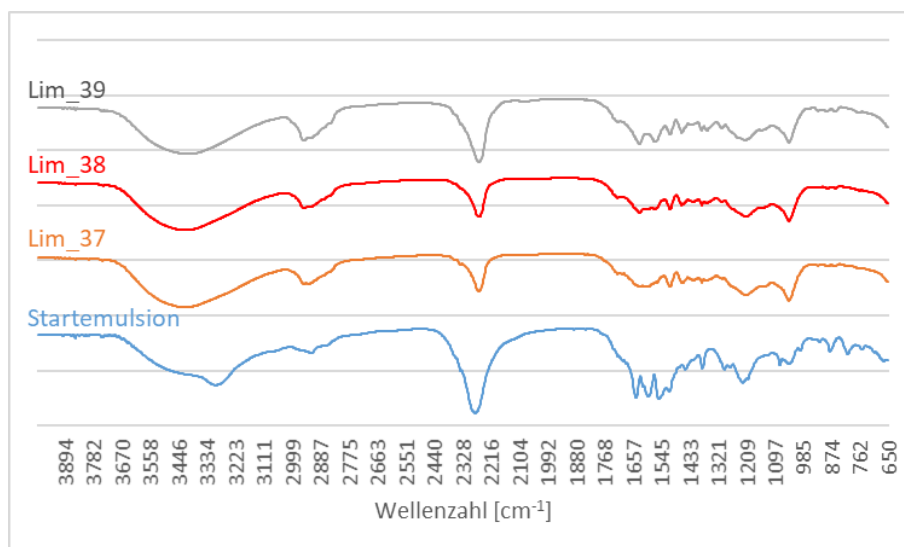




**Abbildung 5.18: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_37 bis Lim\_39 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln mit HEC und IPDI**

Die TEM Aufnahmen in Abbildung 5.18 zeigen die Kapseln unter Verwendung des Diisocyanates IPDI bei verschiedener Reaktionstemperatur. Die Kapseln bei Raumtemperatur fallen während der Probenvorbereitung in sich zusammen und machen einen sehr instabilen Eindruck. Daher wird davon ausgegangen, dass die Kapselschale instabil war und die Quervernetzung möglicherweise bei Raumtemperatur nicht vollständig abgeschlossen war. Die Kapseln bei 45 °C zeigen eine breite Größenverteilung. Es sind sowohl Kapseln mit einem Durchmesser von ca. 1,5 µm als auch 500 nm zu sehen. Vereinzelt sind sehr kleine Kapseln vorhanden. Die Probe bei 60 °C zeigt überwiegend Kapseln der Größe 800 - 900 nm, vereinzelt sind auch hier kleinere Kapseln nachzuweisen. Dennoch erschienen die Kapseln gleichmäßig und homogen.

In Abbildung 5.19 sind die FT-IR Spektren der Polyurethan-Bildung unter Verwendung von IPDI als Isocyanat nach 4 Stunden Reaktionszeit dargestellt.



**Abbildung 5.19: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit IPDI bei verschiedenen Temperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim\_37 – Lim\_39)**

Auch hier ist, ähnlich zu TDI, bei allen Temperaturen der Peak für NCO ( $2275\text{ cm}^{-1}$ ) stark ausgeprägt, was zeigt, dass das Isocyanat im Überschuss zugegeben wurde und nicht vollständig reagieren kann. Weiterhin sind die typischen Peaks für Polyurethane nachzuweisen:  $3250 - 3600\text{ cm}^{-1}$  zeigen OH-Verbindungen von Hydroxyethylcellulose und Ligninsulfonat;  $2800 - 3000\text{ cm}^{-1}$  &  $3300\text{ cm}^{-1}$  zeigen C-H Bindungen an. Das Spektrum der Startemulsion zeigt im Bereich von  $1000\text{ cm}^{-1}$  keinen ausgeprägten Peak an, der wiederum in allen Reaktionslösungen bei verschiedenen Temperaturen nachzuweisen ist. Dies könnte die Bildung einer C-O-C Verbindung hindeuten, deren Signal bei  $1060\text{ cm}^{-1}$  entsteht.

Die Messungen können aufgrund des Verfahrens und der Probenvorbereitung nicht quantitativ ausgewertet werden, dennoch kann die Intensität eines Peaks einen Hinweis auf die vorhandene Menge des jeweiligen Stoffes geben. Im Vergleich zum Startspektrum nimmt die Intensität des NCO-Peaks bei Raumtemperatur (Lim\_37, orange Linie) und  $45\text{ °C}$  (Lim\_38, rote Linie) deutlich ab, was die Reaktion des Stoffes anzeigt. Bei einer Reaktionstemperatur von  $60\text{ °C}$  (Lim\_39, graue Linie) sollte die Peak-Intensität weiter abnehmen, da die Reaktivität von Isocyanaten bei steigender Temperatur zunimmt. Auch hier bildet sich vermutlich sehr schnell eine dichte Schale und verhindert das weitere Reagieren von Isocyanat mit den Polymeren der wässrigen Phase. Das Verfahren der Grenzflächenpolymerisation zur Verkapselung von Limonen wurde in abgewandelter Form bereits vielfach in der Literatur verwendet, um aktive Isocyanate zu verkapseln, die erst dann freigesetzt werden, wenn die Kapsel aufgebrochen wird. So sollte eine „selbst-heilende“ Schicht erzeugt werden [148, 149].

Insgesamt zeigen die beiden Spektren der Polyurethane sehr viele Gemeinsamkeiten auf. Es fällt auf, dass der Anteil an Isocyanat nach 4 Stunden, unabhängig von der Reaktionstemperatur sehr hoch ist und die Intensität aller weiteren Signale überlagert. In den bisherigen Versuchsreihen bestand die organische Phase stets aus 20 g Limonen und 14,6 g TDI bzw. 12,7 g IPDI. Was in den folgenden Versuchen weiter verringert wurde, um den Restanteil an NCO nach der Reaktion zu senken.

#### **5.2.2.7 Einfluss einer reduzierten Diisocyanatmenge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC**

Wie gezeigt wurde, bleiben bei der bisherigen Reaktionsführung, unabhängig von der Reaktionstemperatur und dem eingesetzten Isocyanat, sehr viele NCO-Gruppen in der FT-IR Spektroskopie nachweisbar, was bedeutet, dass der Anteil an Isocyanat reduziert werden kann ohne einen negativen Einfluss auf die Verkapselung zu zeigen. Daher wurden die nachfolgenden Versuche mit einem reduziertem TDI- und IPDI-Anteil durchgeführt. Der Anteil an TDI bzw. IPDI pro 20 g Limonen betrug 5 g und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur,  $45\text{ °C}$  und  $60\text{ °C}$  durchgeführt.

Zunächst wurden die Proben mit TDI als Isocyanat ausgewertet. Im Vergleich mit den Proben mit höherem TDI Gehalt (Lim\_33 - Lim\_35) lässt sich der gleiche Trend der mittleren Kapselgröße beobachten. Mit steigender Reaktionstemperatur nimmt auch die Kapselgröße zu, wobei die Temperaturdifferenz von Raumtemperatur auf  $45\text{ °C}$  einen Unterschied von jeweils nur wenigen Nanometern verursacht und die Temperaturdifferenz von  $45\text{ °C}$  auf  $60\text{ °C}$  einen größeren Unterschied von 200 – 500 nm verursacht. Generell ist die Kapselgröße mit geringerem TDI Gehalt ca. 300 – 500 nm kleiner.

Tabelle 5.19: DLS Daten zum Einfluss einer reduzierten TDI Menge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel

Probe	Flussraten [mL/min]		O/W	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/TDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O				
Lim_40	0,2	2,0	1:10	23	1292	561
Lim_41	0,2	2,0	1:10	45	1301	447
Lim_42	0,2	2,0	1:10	60	1797	648

Anhand der TEM Aufnahmen lässt sich die rauere Oberflächenbeschaffenheit der mit TDI hergestellten Mikro kapseln im Vergleich zu den mit IPDI hergestellten Mikro kapseln erkennen. Das Limonen entweicht bei der Probenvorbereitung und die Kapseln fallen zu unförmigen Gebilden zusammen. Vereinzelt lässt sich bei erhöhter Reaktionstemperatur von 45 °C bzw. 60 °C die ursprüngliche Kapsel form nachvollziehen, bei 45 °C Temperatur sind zudem einzelne gefüllte Kapseln zu sehen.

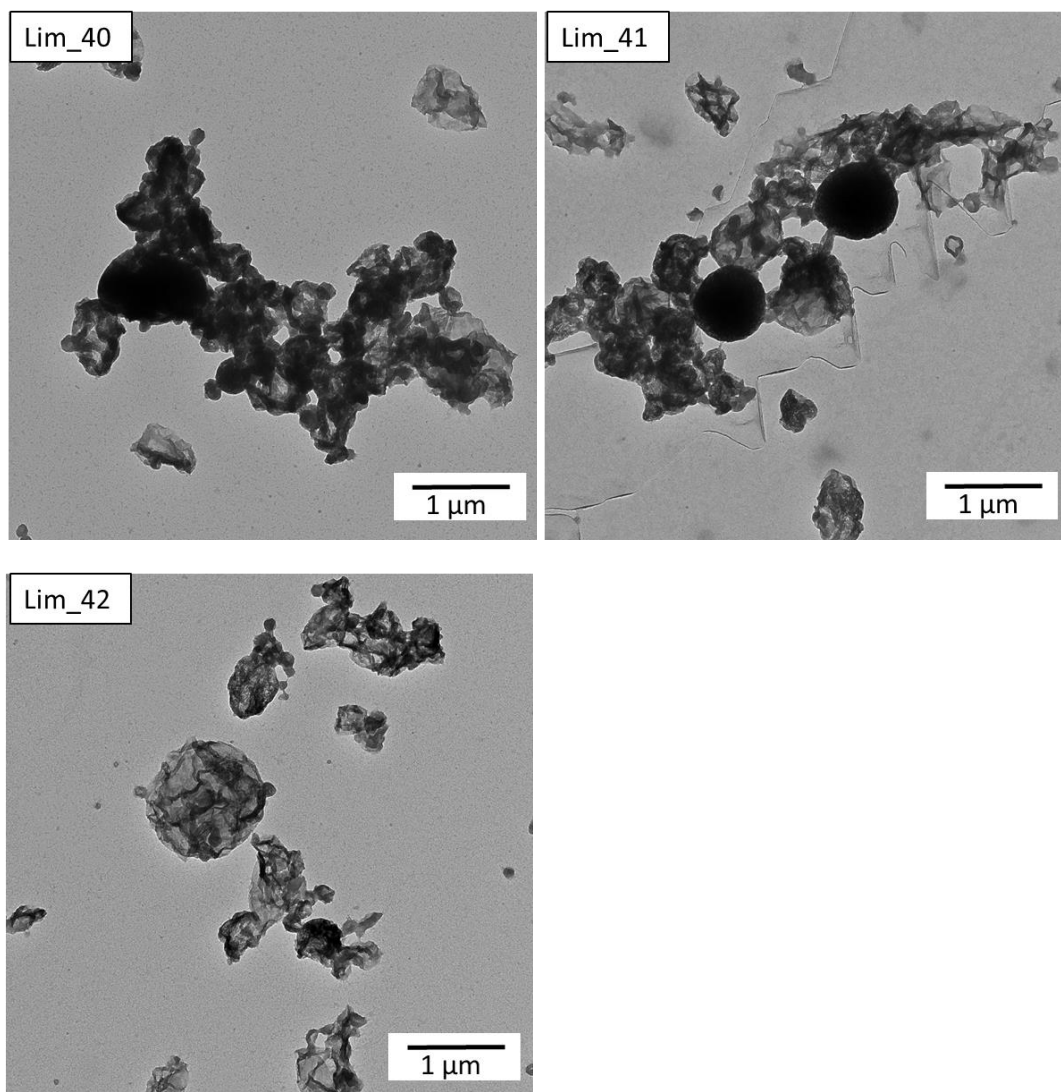
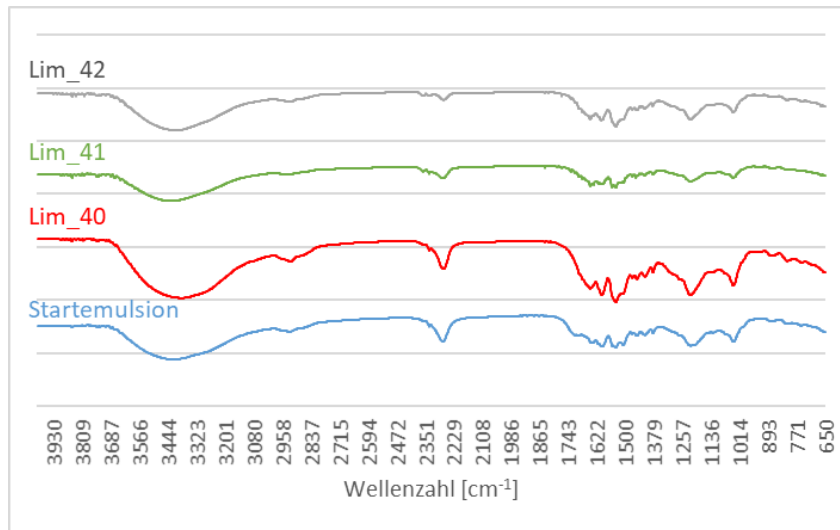


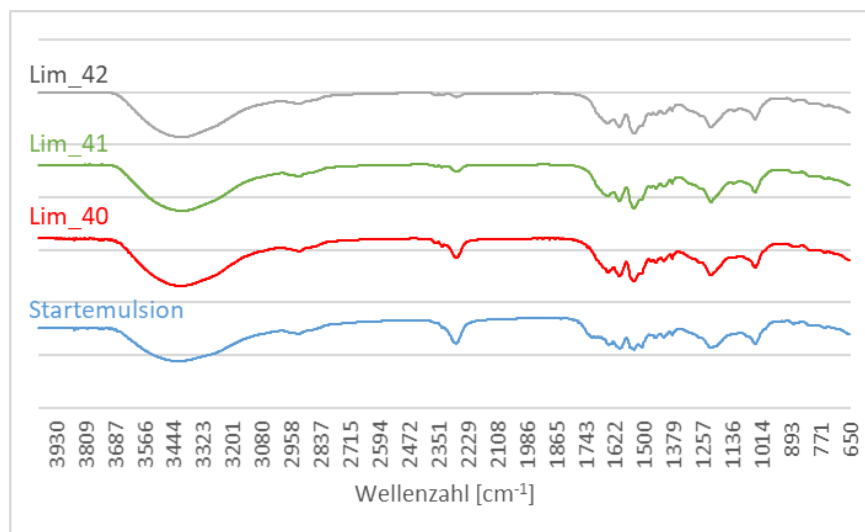
Abbildung 5.20: TEM Aufnahmen der Proben Lim\_40 bis Lim\_42 zur Bildung von Polyurethan-Mikro kapseln mit HEC und verringertem TDI Gehalt

Der Größenbereich der dargestellten Kapseln liegt zwischen 1 und 2  $\mu\text{m}$  und zeigen eine breite Kapselgrößenverteilung, was den DLS Messungen entspricht. Die Kapselmorphologie ähnelt sehr stark den Kapseln mit höherem TDI Gehalt, wodurch gezeigt werden konnte, dass der TDI-Gehalt reduziert werden kann, ohne sichtbaren Einfluss auf die Kapselmorphologie zu zeigen. In den folgenden FT-IR Spektren wird deutlich, wie sich der NCO-Gehalt innerhalb von 4 bzw. 48 Stunden nach Reaktionsbeginn verändert.



**Abbildung 5.21: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem TDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim\_40 – Lim\_41)**

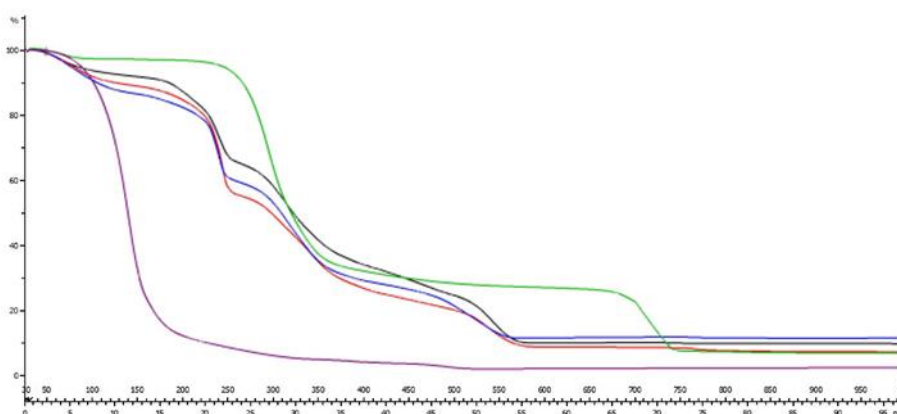
Die Auswertung der FT-IR Spektren der Proben Lim\_40 bis Lim\_42 nach 4 Stunden Reaktionstemperatur (Abbildung 5.21) zeigt eine deutliche Abnahme des eingesetzten Isocyanates bei erhöhter Reaktionstemperatur, wobei die Temperaturen 45 °C (Lim\_41) und 60 °C (Lim\_42) keinen sichtbaren Unterschied zeigen. Einzig die Reaktion bei Raumtemperatur (Lim\_40) lässt ahnen, dass im Vergleich zur Startemulsion kaum Isocyanat abreagiert ist.



**Abbildung 5.22: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem TDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 48 Stunden Reaktionszeit (Lim\_40 – Lim\_41)**

Eine weitere Auswertung der Reaktionen nach 48 Stunden zeigt, dass das Isocyanat bei 60 °C (Lim\_42) fast vollständig abreagiert ist. Die Reaktion bei Raumtemperatur zeigt ebenfalls eine leichte Abnahme des Isocyanates im Vergleich zur Startemulsion, allerdings ist hier noch sehr viel freies NCO nachzuweisen, was bestätigt, dass die Reaktion von Isocyanaten mit Hydroxylgruppen bei Raumtemperatur und ohne Katalysatoren zur Bildung von Polyurethanen ungeeignet ist. Die Reaktion sollte in jedem Fall bei erhöhter Reaktionstemperatur ablaufen. Die Spektren zeigen die typischen Bande für Polyurethan, die bereits in den Kapiteln 5.2.2.5 und 5.2.2.6 ausführlich beschrieben wurden.

Anhand von TGA Messungen sollte die erfolgreiche Verkapselung des essentiellen Öles überprüft werden. In Abbildung 5.23 sind einerseits die TGA Kurven der eingesetzten Rohstoffe Limonen (violett) und HEC (grün) zu sehen und weiterhin die Kurven der Proben Lim\_40 (blau), Lim\_41 (rot) und Lim\_42 (schwarz).



**Abbildung 5.23: TGA Kurven der Proben Lim\_40 - Lim\_42 im Temperaturbereich zwischen 30 und 1000 °C**

Es ist zu erkennen, dass das pure Limonen bei einer Temperatur von ca. 150 °C innerhalb kurzer Zeit vollständig verdampft. Das Polymer HEC verbrennt in 2 Stufen bei ca. 300 °C und 720 °C.

Alle verkapselten Proben zeigen während der Verbrennung drei Stufen. Die erste Stufe liegt bei ca. 250 °C und zeigt die Verbrennung von Limonen, das in die äußere Kapselschale eingelagert wurde. Die Verschiebung der Limonenverbrennung von 150 °C auf ca. 250 °C wird als die erfolgreiche Verkapselung des Limonens gewertet. Wäre dieses nur von außen an die Kapselschale angelagert aber nicht eingeschlossen, würde es bei einer ähnlichen Temperatur wie der Reinstoff verdampfen. Die zweite Verbrennungsstufe bei ca. 300 °C zeigt, entsprechend der Vergleichstemperatur der Reinstoffe, die Verbrennung von HEC und überlagert die Teilkurve der Limonenverbrennung. Stufe drei liegt bei ca. 540 °C und zeigt das Ende der Limonen- und HEC Verbrennung an. Anhand der TGA Kurve wird geschlussfolgert, dass ein Teil des Limonens freigesetzt werden kann, sobald die Schale aus vernetzter HEC zu „fließen“ beginnt, Poren bildet und der restliche, im Kapselinneren verschlossene Teil, freigesetzt werden kann sobald die Kapselschale verbrennt und die Kapsel somit geöffnet wird.

Im Vergleich zu den mit TDI hergestellten Kapseln, werden anschließend die Kapseln untersucht, die mit IPDI als Isocyanat unter gleichen Reaktionsbedingungen hergestellt wurden. Beim Vergleich der mittleren Größen der Kapseln mit weniger TDI bzw. IPDI, gemessen am DLS, wird der deutlich größere Kapseldurchmesser der

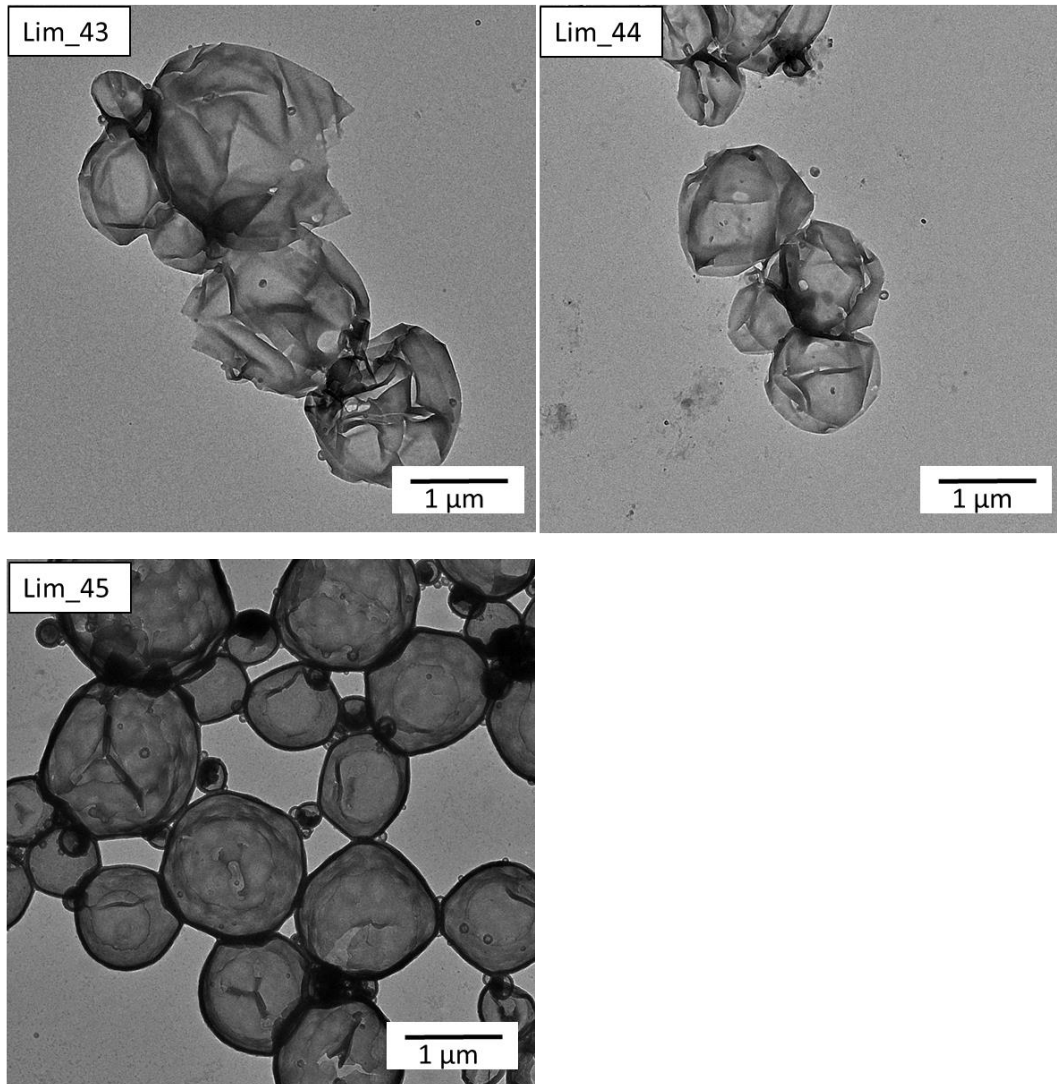
IPDI-Kapseln deutlich. Die Kapselgröße liegt zwischen 2100 und 3015 nm und zeigt bei den Reaktionen bei Raumtemperatur und 60 °C eine sehr große Partikelgrößenverteilung. Gleichzeitig werden mit TDI maximale Kapselgrößen bis 1800 nm erreicht.

**Tabelle 5.20: DLS Daten zum Einfluss einer reduzierten IPDI Menge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel**

Probe	Flussraten [mL/min]		O/W	T [°C]	Dz [nm]	SD [nm]
	Limonen/IPDI	LS/HEC/H <sub>2</sub> O				
Lim_43	0,2	2,0	1:10	23	3015	1174
Lim_44	0,2	2,0	1:10	45	2184	542
Lim_45	0,2	2,0	1:10	60	2972	1028

Auch im Vergleich mit dem höheren IPDI Anteil (Lim\_37 – Lim\_39) fällt die Größenzunahme der Kapseln auf. Mit höherem IPDI Anteil sank die Kapselgröße mit zunehmender Reaktionstemperatur von 1700 nm auf ca. 850 nm, wohingegen die Kapselgröße bei verringertem IPDI Anteil keine eindeutige Trendentwicklung bezüglich der Reaktionstemperatur und mittleren Größe nachweisen lässt. Die geringste Kapselgröße mit ca. 2200 nm wurde bei der Reaktionstemperatur von 45 °C erreicht.

Die Polyurethan-Kapseln bestätigen anhand der Auswertung der TEM Aufnahmen in Abbildung 5.24 die gemessenen DLS Daten und zeigen zudem deutlich eine ebenere Oberflächenstrukturierung der Kapseloberflächen. Die Größen liegen deutlich zwischen 2 - 3 µm. Die Proben Lim\_43 und Lim\_44 zeigen zudem keine stabil ausgebildete Kapselschale, die die runde Kapselform auch während des Verdampfens von Limonen bewahrt, sondern in Falten zusammengesunkene Strukturen. Dieses Erscheinungsbild lässt sich auf eine unzureichende Reaktion zurückführen, die bei höherem IPDI-Anteil nur bei der Reaktion unter Raumtemperatur sichtbar wurde. Einzig die Reaktion bei 60 °C (Lim\_45) zeigt das gewohnte klar strukturierte Erscheinungsbild der IPDI-vernetzten Polyurethan Kapseln aus den vorherigen Versuchen. Allen Bildern ist gemein, dass das verkapselte Limonen bei der Probenvorbereitung entweicht und die Kapseln grau-transparent dargestellt werden. Die TEM Bilder und DLS Daten lassen demnach die Schlussfolgerung zu, dass auch mit reduziertem IPDI Anteil die Verkapselung von Limonen in Polyurethan Kapseln erfolgreich durchgeführt werden kann, was allerdings in größeren mittleren Kapseldurchmessern resultiert und eine höhere Reaktionstemperatur erfordert.

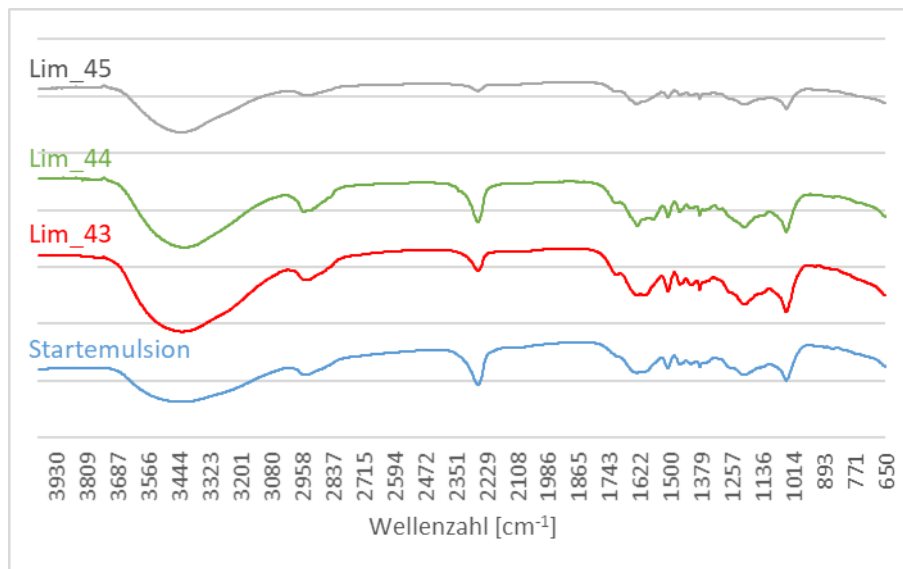


**Abbildung 5.24: TEM-Aufnahmen der Proben Lim\_43 bis Lim\_45 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln mit HEC und verringertem IPDI Gehalt**

Die größeren Kapseldurchmesser bei beiden verwendeten Isocyanaten sind allein auf die veränderte Zusammensetzung der organischen Phase zurückzuführen, da alle weiteren Parameter unverändert angewandt wurden. Die Zusammensetzung der organischen Phase wurde in den Versuchen mit verringertem Isocyanat-Anteil (TDI und IPDI) so verändert, dass das beigefügte Isocyanat reduziert wurde und somit auch das Gesamtvolumen beeinflusst wurde. So wurde in den ersten Versuchsreihen 14,6 mL TDI bzw. 12,7 mL IPDI mit 20 g Limonen gemischt was einem Anteil von ca. 42 bzw. 39 % entsprach. In den aktuellen Versuchsreihen wurden jeweils 5 g der Isocyanate eingesetzt und mit 20 g Limonen gemischt, sodass es nur noch einem Anteil von 20% entspricht. Obwohl das eigentliche Tropfenvolumen durch gleichbleibende Flussraten nicht verändert wird, ändert sich dennoch der reaktive Anteil im inneren der Tropfen. Es wird also ein geringerer Anteil des Tropfens in die Kapselschale umgewandelt, was letztendlich das höhere Kapselvolumen und den Durchmesser erklären kann. Gleichzeitig wird über die Veränderung der organischen Phase auch die Polarität verändert. Das essentielle Öl Limonen besitzt eine geringe Löslichkeit in Wasser (14 mg/mL), die durch Beifügen der nahezu unlöslichen Isocyanate reduziert wird. Die Isocyanate wirken hier als eine Art osmotisch aktive Substanz. Durch Reduzieren der Isocyanate steigt die Tendenz des Öles wiederum zu diffundieren und die

Tropfenverschmelzung wird begünstigt. Durch die veränderten Eigenschaften der organischen Phase kann auch der Energiebedarf steigen, um die Tropfen zu verkleinern. Hierbei spielen wiederum die Scherkräfte im SIMM und die Verweildauer in der Ultraschallflusszelle eine Rolle. Eine Verringerung des Tropfendurchmessers könnte erreicht werden, indem mehrere Mikromischer miteinander kombiniert werden und so die initiale Tropfengröße verringert wird, die in die Ultraschallzelle fließt. Durch die bessere Scherung durch mehrere Mikromischer kann gleichzeitig die Flussrate verringert werden, ohne die Scherkräfte im Vergleich zum ursprünglichen System zu verschlechtern, was allerdings eine längere Verweilzeit in der Ultraschallflusszelle bewirkt und wiederum die Tropfengröße verringern kann.

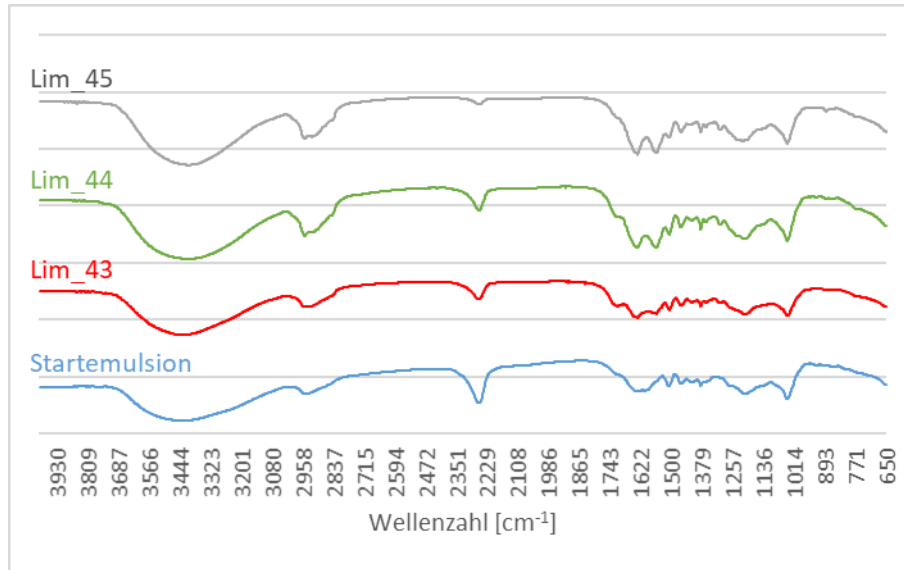
Bei der Auswertung der FT-IR Messungen nach 4 Stunden (Abbildung 5.25) wird deutlich, dass bei allen Reaktionstemperaturen bereits eine deutliche Abnahme des Isocyanatpeaks zu beobachten ist. Probe Lim\_45 (60 °C) zeigt einen sehr kleinen Restanteils Isocyanat, während die geringeren Temperaturen einen stärkeren Isocyanat Peak bei 2275 cm<sup>-1</sup> zeigen.



**Abbildung 5.25: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem IPDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim\_42 – Lim\_45)**

Nach 48 Stunden Reaktion bei gegebenen Temperaturen (Abbildung 5.26), nimmt die Intensität des NCO-Peaks bei Lim\_44 (45°C) wiederum deutlich ab, was anzeigt, dass die Reaktion nach 4 Stunden noch nicht vollständig abgeschlossen war. Gleichzeitig kann bei den Proben Lim\_43 (23) und Lim\_45 (60 °C) kein sichtbarer Intensitätsverlust festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass hier jeweils keine weitere Reaktion stattgefunden hat.

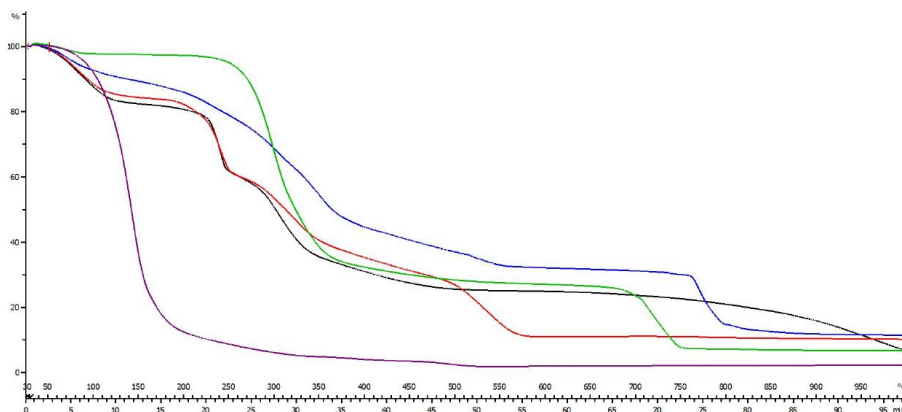
Die Peak-Intensität der NCO-Bande bei 2275 cm<sup>-1</sup> der einzelnen Proben kann auch hier nur qualitativ beurteilt werden, da die Messung über KBr-Probentabletten keine genaue, quantitative Auswertung zulassen. Die Peakhöhen entsprechen dem zu erwartenden Erscheinungsbild und nehmen mit zunehmender Reaktionstemperatur sichtbar ab, bis bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C nur noch ein sehr geringer Rest nachweisbar ist. Dieses Erscheinungsbild entspricht der Auswertung der mit TDI-vernetzten Proben (Lim\_40 – Lim\_42), bei der ebenfalls ein nur sehr geringer NCO-Rest bei 60 °C nachgewiesen werden konnte.



**Abbildung 5.26: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem IPDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 48 Stunden Reaktionszeit (Lim\_42 – Lim\_45)**

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Verkapselung von Limonen unter Verwendung beider Isocyanate, TDI und IPDI, mit dem Polymer HEC als Schalenmaterial erfolgreich durchgeführt werden. Die Kapselmorphologie scheint unter Verwendung von IPDI sehr viel homogener und stabiler, eine deutlich ausgeprägte Schalendicke von wenigen Nanometern ist auf den TEM-Bildern erkennbar. Obwohl dies bei TDI nicht messbar ist, bilden sich auch hier erfolgreich Kapseln, wie mittels TEM Aufnahmen nachgewiesen werden konnte.

In Abbildung 5.27 sind die TGA Kurven der eingesetzten Rohstoffe Limonen (violett) und HEC (grün) zu sehen und weiterhin die Kurven der Proben Lim\_43 (blau), Lim\_44 (rot) und Lim\_45 (schwarz).



**Abbildung 5.27: TGA Kurven der Proben Lim\_43 - Lim\_45 im Temperaturbereich zwischen 30 und 1000 °C**

Die TGA-Kurven der mit IPDI quervernetzten Proben zeigen zum Teil die typischen Verbrennungsstufen von Limonen und HEC, weichen allerdings von den klaren Stufen ab, wie sie bei TDI nachzuweisen waren (vgl. Abb. Abbildung 5.23). Einzig bei Probe Lim\_44, die bei 45 °C quervernetzt wurde zeigt die Verbrennungsstufen bei 250 °C, 300 °C und 540 °C (rot). Lim\_42 (blau, Synthese Raumtemperatur) zeigt eine deutliche Verbrennung des HEC bei ca. 780 °C, allerdings eine fließende Freisetzung des Limonens über den gesamten

Temperaturbereich von 200 bis 550 °C. Im Gegensatz dazu zeigt die Probe Lim\_45, die bei 60 °C quervernetzt wurde (schwarz) eine klare Freisetzung des Limonens zu Beginn bei ca. 250 °C und eine fließende Verbrennung des HEC bei höheren Temperaturen.

Die TGA Kurven zeigen deutlich, dass die Variation der Reaktionstemperatur zu verschiedenen stabilen Kapseln führt und dies eine gezielte Modifikation des Freisetzungsprofils bei erhöhter Temperatur ermöglicht.

### 5.3 Zusammenfassung

Kapitel 5 beschäftigt sich mit der mikrofluidischen Herstellung von Polyurea bzw. Polyurethan Kapseln mittels Emulsion/ Grenzflächenreaktion unter Verwendung verschiedener Isocyanate und Monomere/ Polymere zur Verkapselung des essentiellen Öles Limonen. Die ersten Versuchsparameter wurden auf Basis von Hexamethyldiamin (HMDA) identifiziert, das in Reaktion mit Diisocyanaten eine Polyurea-Schale bildet und das Limonen verkapselt. Es wurden Ligninsulfonat als wasserlösliches Tensid und sowohl TDI als auch IPDI als Diisocyanate ausgewählt. Weitere Isocyanate, die in vorpolymerisierter Form vorliegen, sogenannte pMDIs, scheinen wegen einer geringeren Toxizität zwar besser geeignet, besitzen allerdings eine zu geringe Löslichkeit in Limonen, um eine gute Quervernetzung der Kapselschale zu erreichen. Die identifizierten Parameter wurden letztendlich erfolgreich angewandt, um mit Hilfe von Hydroxyethylcellulose (HEC) anstelle von HMDA eine Polyurethan-Kapsel zu bilden.

Um den kontinuierlichen Prozess zu entwickeln, wurde zunächst der Einfluss zweier verschiedener Varianten des SIMM-V4 Mikromischers mit einem Auslass von 1,3 mm und einem Auslass von 50 µm untersucht. Es wurde festgestellt, dass der kleinere Auslass eine sehr viel homogenere Emulsion bildet und wurde daher im weiteren System eingesetzt. Die Bildung einer Polyurea-Kapsel konnte erfolgreich sowohl bei Raumtemperatur als auch bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Die Synthese einer Polyurethan Kapsel wurde zunächst unter Anwendung des Katalysators DBTL durchgeführt, was allerdings zu einer Blockade des SIMM geführt hat, da das Isocyanat, katalysiert durch DBTL, mit den OH-Gruppen des Edelstahlgehäuses und der Restfeuchte des Limonens reagiert hat.

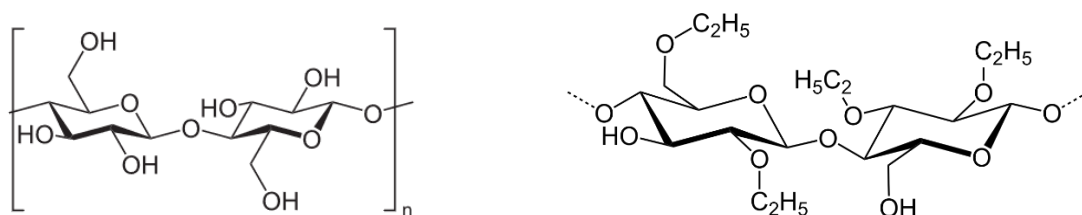
Die weiteren Versuchsreihen haben ergeben, dass eine Verkapselung ohne den Katalysator bei erhöhter Reaktionstemperatur von 45 °C bzw. 60 °C erfolgreich umgesetzt werden kann. Es konnte beobachtet werden, dass das Isocyanat TDI eine sehr raue Oberflächenstrukturierung ergibt und die Kapseln fast vollständig im Vakuum aufplatzen, was in verschiedenen TEM Aufnahmen deutlich sichtbar ist. Dementgegen wird mit dem Isocyanat IPDI eine homogene Oberflächenmorphologie gebildet. Auch hier platzen viele Kapseln auf, einige Kapseln bleiben aber intakt, sodass diese im TEM nicht transparent, sondern schwarz gefüllt erscheinen. Darauf aufbauend ergab sich die Schlussfolgerung, dass IPDI stärkere Quervernetzungen mit dem HEC ausbildet und Limonen eine stabilere Kapselschale erhält.

Der Erfolg der Verkapselung wurde anhand der TEM Bilder und TGA Messungen bestätigt. Mittels IR-Messungen konnte verifiziert werden, dass nach Optimierung der Prozessparameter kaum freie NCO-Gruppen nachweisbar sind.



## 6. Herstellung von Ethylcellulose/Hydroxyapatit- Hybridpartikeln mittels Emulgierung/ Lösungsmittelverdampfungstechnik

Cellulose stellt den Hauptbestandteil pflanzlicher Zellwände dar und gilt daher als unbegrenzt nachwachsender Rohstoff. Das Molekül besteht aus langen Glukoseketten, die pro Einheit drei Hydroxylgruppen besitzen. Es zeichnet sich durch seine Hydrophilie und Bioabbaubarkeit aus und bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten zur chemischen Modifizierung [150].



**Abbildung 6.1 Strukturformel von Cellulose (links) und Ethylcellulose (rechts)**

Eine dieser Modifizierungen ist Ethylcellulose (EC). Dieses wird durch chemische Behandlung von Cellulose mit heißer alkalischer Lösung und Ethylhalogeniden hergestellt. Die chemischen Eigenschaften unterscheiden sich je nach Länge der Glukoseketten und nach Substitutionsgrad der Hydroxylgruppen. Je höher der Substitutionsgrad der Moleküle ist, desto hydrophober werden die Moleküle und die Löslichkeit in organischen Medien nimmt zu. Das Material ist nicht toxisch oder bioabbaubar, besitzt keinen spezifischen Geruch oder Geschmack und ist stabil gegenüber UV-Licht, Temperatur und Sauerstoff [151, 152]. EC wurde bereits eingehend für pharmazeutische Anwendungen als Filmbildner untersucht und als Material zur Partikelsynthese mit verzögerter Freisetzung eingesetzt [153–156]. Aufgrund der inerten und UV-Licht stabilen Eigenschaften eignet sich EC ebenso zur Dispergierung von Pigmenten und als Stabilisator gegen Licht- und Temperaturschwankungen [157]. Aufgrund des nachwachsenden Rohstoffes zählen Cellulose und dessen Derivate zur „green chemistry“, die für Nachhaltigkeit in der Chemie stehen.

Die EC-Partikel werden über die Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungstechnik hergestellt. Das Prinzip dieses Verfahrens ist ausführlich in Kapitel 2.3.2.1 beschrieben. Im Folgenden werden die Versuchsparameter dargestellt, die zur Optimierung der Partikelsynthese variiert wurden. Zunächst wird im Batch der Einfluss eines Ko-Stabilisators zum Hydrophobisieren der HA-Partikel untersucht und anschließend der Einfluss der Ultraschallzeit- und Intensität, der Tensidmenge und des Polymer- und HA-Anteils untersucht.

Der Prozess im mikrofluidischen System untersucht den Einsatz verschiedener Mikromischer, die Phasenzusammensetzung über Flussratenvariation und die Lösungsmittelverdampfung mit Hilfe eines Fallfilmmikroreaktors. Die Ergebnisse werden direkt im Anschluss in Kapitel 6.2 präsentiert und diskutiert.

## 6.1 Experimenteller Teil

### 6.1.1 Batch-Verfahren

#### 6.1.1.1 Synthese von Hydroxyapatit Nanopartikeln

Die Synthese der Hydroxyapatit Nanopartikel (HA) basiert auf dem Batch-Verfahren nach Kumar et. al mittels Fällungsreaktion bei 100 °C [158]. In einem 500 mL Rundkolben wurden 1,85 g  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  in 125 mg VE-Wasser dispergiert und unter Rühren bei 400 rpm auf 100 °C  $\pm$  1 °C erhitzt. Die verdampfte Flüssigkeit wurde durch einen wassergekühlten Dimroth-kühler kondensiert und in die Dispersion zurückgeführt. 0,887 mL  $\text{H}_3\text{PO}_4$  wurden in 125 mL Wasser verdünnt (0,06 M) und langsam zu der Dispersion getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Dispersion weitere zwei Stunden bei 100 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur sedimentieren lassen. Die Partikel wurden mehrmals mit VE-Wasser gewaschen und bei 60 °C im Ofen unter Vakuum getrocknet. Nach der Synthese und Reinigung der Partikel wurden diese mittels TEM und DLS charakterisiert.

Im Folgenden werden die Vorgehensweisen zur Herstellung der Emulsionen und Lösungsmittelverdampfung beschrieben, um HA in EC zu verkapseln:

#### 6.1.1.2 Herstellung der wässrigen Phase

Die wässrige Phase dient als kontinuierliche Phase zur Emulgierung und besteht in allen Versuchen, wenn nicht anders beschrieben, aus 72 mg SDS, das unter Rühren bei Raumtemperatur in 24 g VE-Wasser gelöst wird (10 mM bzw. 0,3 wt%). Zur Untersuchung zum Einfluss des Tensidgehaltes wird zusätzlich eine SDS-Lösung aus 36 mg SDS in 24 g VE-Wasser verwendet (5 mM bzw. 0,15 wt%).

#### 6.1.1.3 Einfluss eines Ko-Stabilisators für die Verkapselung von Nano-HA

### I. Herstellung der organischen Phase

Die verwendeten Ko-Stabilisatoren und die Mengen aller eingesetzter Reagenzien sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

#### ohne Ko-Stabilisator (EC\_01)

In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 100 mg EC in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst und 30 mg Nano-HA mittels Ultraschallstab dispergiert: Eisbad, 30 s US bei 30 % Amplitude, gepulst mit 5 s US und 10 s Pause. Die Dispersion wird für weitere zwei Stunden bei 800 rpm gerührt.

#### mit Span 80

In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 10 mg (EC\_02), 30 mg (EC\_03) und 50 mg (EC\_04) Nano-HA in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  mittels US-Bad für 30 min dispergiert. Anschließend werden 40 mg, 120 mg und 200 mg Span 80-Lösung (50 wt % in  $\text{CHCl}_3$ ) zugegeben und für 60 min bei 800 rpm weiter gerührt, sodass sich der Stabilisator an die Partikel anlagern kann. Es werden 100 mg EC mit 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der HA-Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden gerührt.

mit Ölsäure

In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 6 mg Ölsäure (20 % bez. auf Nano-HA) bzw. 12 mg Ölsäure (40 % bez. auf Nano-HA) in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst (EC\_05, EC\_06) und 30 mg Nano-HA mittels US-Mikrostab dispergiert: Eisbad, 120 s US bei 10 % Amplitude, gepulst mit 3 s US und 10 s Pause. Jeweils 300 mg EC werden in 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden bei 800 rpm gerührt.

mit BYK-Stabilisatoren (EC\_07 - EC\_11)

In 40 mL Schraubdeckelgläsern werden jeweils 3 mg der BYK-Stabilisatoren Disperbyk 145, Disperbyk 2013, Disperbyk 2155, BYK 9076, BYK 9077 (10 % bez. auf HA-Menge) in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst und 30 mg Nano-HA mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 120 s US bei 10 % Amplitude, gepulst mit 3 s US und 10 s Pause. Jeweils 300 mg EC werden in 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden bei 800 rpm gerührt. Die Besonderheiten der verschiedenen BYK-Stabilisatoren sind im Anhang in Tabelle 10.2 aufgeführt.

**II. Emulgierung**

Unter Rühren der organischen Phase bei Raumtemperatur werden 24 g wässrige Phase zugegeben und verschlossen für 120 min bei 800 rpm gerührt. Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels US-Stab homogenisiert: Eisbad, 120 s US bei 70 % Amplitude, gepulst mit 10 s US und 10 s Pause. Die Emulsion wird in einen 50 mL-Rundkolben überführt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, um das Lösungsmittel zu verdampfen.

**Tabelle 6.1: Zusammensetzung der organischen Phase mit verschiedenen Ko-Stabilisatoren**

Probe	Ko-Stabilisator	Menge Nano-HA [mg]	Menge Ko-Stabilisator [mg]	Dispergierung Nano-HA	Menge EC [mg] in 7,0 g $\text{CHCl}_3$
EC_01	Ohne	50	-	30 min US-Bad	100
EC_02	Span 80	10	20	2 min US Stab + 60 min rühren	100
EC_03		30	60		100
EC_04		50	100		100
EC_05	Ölsäure	30	6	2 min US-Stab	300
EC_06		30	12		300
EC_07	Disperbyk 145	30	3	2 min US-Stab	300
EC_08	Disperbyk 2013	30	3		300
EC_09	Disperbyk 2155	30	3		300
EC_10	BYK 9076	30	3		300
EC_11	BYK 9077	30	3		300

#### **6.1.1.4 Einfluss der Ultraschallintensität und des Feststoffgehaltes der organischen Phase**

##### **I. Herstellung der organischen Phase**

In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 60 mg Nano-HA in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 30 s US bei 30 % Amplitude, gepulst mit 5 s US und 10 s Pause. Anschließend werden 30 mg Span 80 (50 wt% in  $\text{CHCl}_3$ ) zugegeben und für 120 min weiter gerührt, sodass sich der Stabilisator an die Partikel anlagern kann. Es werden 300 mg EC mit 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden gerührt.

##### **II. Emulgierung**

Unter Rühren der organischen Phase bei Raumtemperatur werden 24 g wässrige Phase zugegeben und verschlossen für 60 min bei 800 rpm gerührt. Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels US-Stab homogenisiert: 120 s US bei 70 % und bei 50 % Amplitude (EC\_12; EC\_13), gepulst mit 10 s US und 10 s Pause.

Die Emulsion wird anschließend in einen 50 mL-Rundkolben überführt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, um das Lösungsmittel zu verdampfen.

#### **6.1.1.5 Einfluss des Tensidgehaltes**

##### **I. Herstellung der organischen Phase**

In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 10 mg Span 80 in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst und 30 mg Nano-HA mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 30 s US bei 30 % Amplitude, gepulst mit 5 s US und 10 s Pause. Jeweils 100 mg EC werden in 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden bei 800 rpm gerührt.

##### **II. Emulgierung**

Unter Rühren der organischen Phase bei Raumtemperatur werden 24 g SDS-Lösung (5 mM bzw. 10 mM) zugegeben und verschlossen für zwei Stunden bei 800 rpm gerührt (EC\_14; EC\_15). Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels US-Stab homogenisiert: Eisbad, 120 s US bei 70 % Amplitude, gepulst mit 10 s US und 10 s Pause. Die Emulsion wird in einen 50 mL-Rundkolben überführt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, um das Lösungsmittel zu verdampfen.

#### **6.1.1.6 Emulgierung mittels Ultra-Turrax™**

##### **III. Herstellung der organischen Phase**

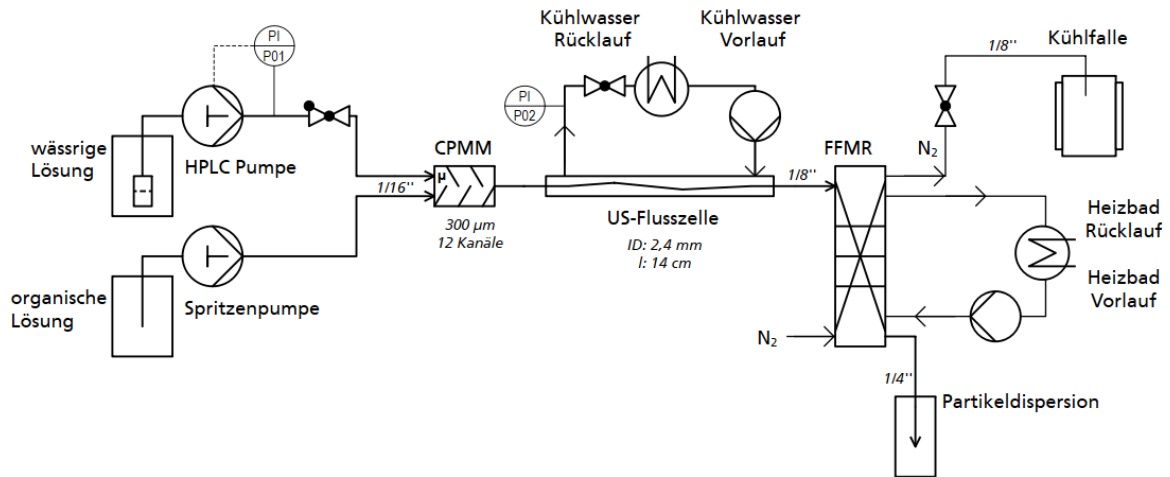
- a. In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 10 mg Span 80 in 3,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst und 60 mg Nano-HA mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 60 s US bei 20 % Amplitude, gepulst mit 3 s US und 10 s Pause. 300 mg EC werden in 7,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und für weitere zwei Stunden bei 800 rpm gerührt (EC\_16)
- b. In einem 40 mL Schraubdeckelglas werden 10 mg Span 80 und 300 mg EC in 10,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst (EC\_17)

#### **IV. Emulgierung**

Unter Rühren der organischen Phase bei Raumtemperatur werden 24 g SDS-Lösung (10 mM) zugegeben und verschlossen für 120 min bei 800 rpm gerührt. Anschließend wird die entstandene Makroemulsion mittels Ultra-Turrax™ für 20 s auf Stufe 4 (15600 rpm) homogenisiert. Die Emulsion wird in einen 50 mL-Rundkolben überführt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, um das Lösungsmittel zu verdampfen.

## 6.1.2 Kontinuierlicher Prozess

### 6.1.2.1 Flow Chart & Systemspezifikationen



**Abbildung 6.2: Flow Chart zur mikrofluidischen Verkapselung von HA in EC-Nanopartikel**

In Abbildung 6.2 ist das Flow Chart mit den Systemspezifikationen gezeigt, das dem Aufbau des mikrofluidischen Systems entspricht. In Tabelle 6.2 werden anschließend die Spezifikationen der verwendeten Geräte und mikrostrukturierten Bauteile aufgezeigt.

**Tabelle 6.2: Geräte zum Aufbau der mikrofluidischen Anlage**

Gerät	Spezifikation
HPLC Pumpe	Knauer P4.1S, 10 mL Edelstahl Pumpkopf
Spritzenpumpe	Nexus 3000 Chemyx 50 mL Edelstahl Spritze
Mikromischer	Fraunhofer IMM CPMM, 12 x SaR-Schritte, 300 µm Kanalbreite
US-Flusszelle	Hielscher Durchflusszelle UIS250 Dmini, ID: 2,4 mm, l: 14 cm
Fallfilmmikroreaktor	Fraunhofer IMM STACK-1x-FFMR-LAB-V2 5 Kanäle á 25,5 cm * 1,2 mm * 0,4 mm (l*b*h)

### 6.1.2.2 Systemvorbereitung

Basierend auf den erworbenen Kenntnissen aus den Batch-Versuchen wurden die Ausgangsparameter zur Durchführung der Verkapselungsversuche im kontinuierlichen Prozess festgelegt: Als wässrige Phase wurde eine 10 mM SDS-Lösung verwendet und über eine HPLC Pumpe (Knauer P4.1S) gefördert. Die organische Phase wurde wie folgt hergestellt und über eine Spritzenpumpe (Chemyx Nexus 6000, 50 mL Edelstahl Spritze) gefördert: 50 mg Span 80 wurden in 15,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst und 150 mg Nano-HA mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 120 s US bei 20 % Amplitude, gepulst mit 5 s US und 10 s Pause. 1500 mg EC wurden in 35,0 g  $\text{CHCl}_3$  gelöst, zu der Dispersion gegeben und wiederum mittels US-Stab dispergiert: Eisbad, 30 s US bei 20 % Amplitude, gepulst mit 5 s US und 10 s Pause.

Die Inbetriebnahme des Systems erfolgte schrittweise: zunächst wurde das gesamte System mit der kontinuierlichen Phase gespült und der Kühlkreislauf zur Kühlung der US-Flusszelle eingeschaltet. Nachdem das System auf undichte Stellen geprüft wurde, wurden die entsprechenden Flussraten eingestellt und die organische Phase zugeschaltet. Die korrekte Funktionsweise des Mikromischers wurde anhand einer gleichmäßigen Trübung der Emulsion erkannt. Die Amplitude der Ultraschallzelle wurde langsam erhöht, um einen sprunghaften Energieeintrag zu vermeiden. Nach dem Ultraschall bildete sich eine milchig weiße Emulsion, die in den FFMR geleitet wurde. Im FFMR wurde zunächst der  $\text{N}_2$ -Strom auf 0,3 l/h eingestellt und anschließend der Wasserkreislauf zur Temperierung des FFMR aufgeheizt. Das System benötigte nach Einschalten aller Komponenten einige Zeit bis zur Equilibrierung. Die ersten Proben wurden nach ca. 5 - 15 Minuten gesammelt, wenn der Systemdruck und die Emulgierung konstant blieben.

### 6.1.2.3 Einfluss der Mikromischergeometrie auf die Emulgierung

Es wurden verschiedene Mischertypen getestet, um eine effektive und gleichmäßige Emulgierung herzustellen. Die Auswahl an Mischern bzw. Mischer-Kombinationen (Tabelle 6.3) wurden in den Aufbau integriert und das System nach Anleitung in 6.1.2.2 vorbereitet. Die wässrige Phase wurde einer Flussrate von 3,0 mL/min und die organische Phase mit 0,3 mL/min gefördert.

**Tabelle 6.3: Auswahl an Mikromischern und deren Spezifikationen**

Mischer	Kanaldimensionen	Anzahl Kanäle/ Mischeinheiten	Internes Volumen
CPMM	300 $\mu\text{m}$	12	10 $\mu\text{L}$
SIMM-V4 (50 x 200)	50 x 200 $\mu\text{m}$	15, 16	8 $\mu\text{L}$
SIMM-V4 (100 x 200)	100 x 200 $\mu\text{m}$	7, 8	8 $\mu\text{L}$
T-Stück (1/16")	500 $\mu\text{m}$	3	

Jeweils 25 mL der Emulsion wurden in einem 50 mL-Rundkolben gesammelt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, um das Lösungsmittel zu verdampfen. Es wurde noch kein FFMR zur Lösungsmittelverdampfung eingesetzt. Die Auswahl der Mischeinheit wurde auf Basis von

Lichtmikroskopischen Aufnahmen nach der Mischeinheit und nach der Ultraschallflusszelle und anhand der Stabilität der ruhenden Dispersion nach Verdampfen des Lösungsmittels getroffen.

Folgende Mischer und Mischer-Kombinationen wurden verwendet, der Aufbau und die Funktionsweise sind in den Kapiteln 2.4.2.1 und 2.4.2.2 beschrieben

**Tabelle 6.4: verwendete Mikromischer-Kombinationen zur Herstellung der Ethylcellulose/ Nano-HA Hybridpartikel**

Probe	Mikromischer-Kombinationen
EC_18	SIMM-V4 (30 x 200 µm)
EC_19	SIMM-V4 (60 x 200 µm)
EC_20	CPMM → T-Stück → SIMM-V4 (30 x 200 µm)
EC_21	CPMM → T-Stück → SIMM-V4 (60 x 200 µm)
EC_22	CPMM
EC_23	CPMM → T-Stück → CPMM

Eine Kombination verschiedener Mikromischer sollte eine effektivere Emulgierung der Phasen ermöglichen. Falls zwei Mischer miteinander kombiniert wurden, so wurde die Emulsion aus dem Auslass von Mischer 1 über ein T-Stück (1/16") in zwei Flüssigkeitsströme aufgetrennt und wiederum in Mischer 2 geleitet.

#### 6.1.2.4 Einfluss verschiedener Flussraten auf die Emulgierung

Als Mischeinheit für alle folgenden Versuche wurde der CPMM ohne weitere statische Mischeinheit verwendet (siehe Kapitel 2.4.2.1).

Die in Tabelle 6.5 aufgeführten Flussraten wurden nacheinander eingestellt, jeweils 25 mL der Emulsion in einem 50 mL-Rundkolben gesammelt und über Nacht bei Raumtemperatur offen gerührt, sodass das Lösungsmittel verdampfen konnte. Das Phasenverhältnis betrug zu Beginn stets 1:10 (W/O)

**Tabelle 6.5: Einfluss verschiedener Flussraten auf die Herstellung der Emulsion**

Probe	Wässrige Phase [mL/min]	Organische Phase [mL/min]
EC_24	0,1	1,0
EC_25	0,3	3,0
EC_26	0,5	5,0
EC_27	0,7	7,0
EC_28	0,9	9,0

Die Auswahl der Flussraten wurde auf Basis von Lichtmikroskopischen Aufnahmen nach der Mischeinheit und nach der Ultraschallflusszelle und anhand von TEM Bildern der entstandenen Partikel getroffen.

### 6.1.2.5 Einfluss des Flussratenverhältnisses auf die Emulgierung

Anhand der festgelegten Gesamtflussraten von 1,1 mL/min und 3,3 mL/min wurde der Einfluss des Flussartenverhältnisses wässrig/ organisch untersucht. Hierbei blieben die Gesamtflussraten unverändert und das Phasenverhältnis wurde über Veränderung der Flussraten eingestellt. Diese sind in Tabelle 6.6 dargestellt.

**Tabelle 6.6: Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse auf die Kapselbildung**

Probe	Gesamtflussrate	Phasenverhältnis	organisch	wässrig
EC_29	1,1 mL/min	1:10	0,1	1,0
EC_30		1:8	0,12	0,98
EC_31		1:6	0,16	0,94
EC_32	3,3 mL/min	1:10	0,3	3,0
EC_33		1:8	0,37	2,93
EC_34		1:6	0,47	2,83

Die Phasenverhältnisse von 1:10, 1:8 und 1:6 (W/O) wurden untersucht und anhand der Größenmessungen am DLS, visuellen Begutachtungen der Dispersionen und den TEM Bildern ausgewertet.

### 6.1.2.6 Lösungsmittelverdampfung mittels FFMR

Die Partikelbildung im kontinuierlichen System wurde bisher semi-kontinuierlich durchgeführt. Die gebildeten Emulsionen wurden gesammelt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Rühren verdampft. Im letzten Schritt sollte der Prozess vollständig kontinuierlich ablaufen, wofür der Schritt der Lösungsmittelverdampfung mittels Fallfilmmikroreaktor (FFMR) realisiert wurde. Der FFMR wurde mittels einer 1/8" Kapillare direkt hinter die Ultraschalldurchflussszelle geschaltet. Die Parameter, die zur effektiven Synthese verändert wurden, waren der Stickstoffstrom, die Heiztemperatur und die Flussraten, welche in Tabelle 6.7 zusammengefasst sind.

**Tabelle 6.7: Einfluss verschiedener Parameter zur Optimierung der Lösungsmittelverdampfung**

Probe	Flussrate o/w [mL/min]	Temperatur [°C]	Stickstofffluss [l/h]
EC_35	0,3:3,0	23	0
EC_36	0,3:3,0	23	0,3
EC_37	0,3:3,0	45	0,3
EC_38	0,3:3,0	55	0,3
EC_39	0,3:3,0	57	0,3
EC_40	0,3:3,0	60	0,3
EC_41	0,5:5,0	55	0,3

Der Anteil an verdampften Lösungsmittel wurde gravimetrisch ermittelt. Als Referenz ohne beschleunigte Lösungsmittelverdampfung diente die Probe bei 23°C (Raumtemperatur) und ohne Stickstoffstrom.

## 6.2 Ergebnisse & Diskussion

Es liegen bereits zahlreiche Studien vor, um Nano-Hydroxyapatit in eine Polymerhülle zu verkapseln. Das Forschungsinteresse bezieht sich hierbei fast ausschließlich auf medizinische Anwendungen, weshalb hauptsächlich hydrophile Polymere eingesetzt werden, die eine kontrollierte Freisetzung des Kapselinhaltes ermöglichen sollen. Mit Chitosan als Kapselmaterial wurde kein Ko-Stabilisator benötigt, um die ohnehin hydrophilen Partikel im Kapselinneren zu stabilisieren [159]. Die Dispergierung des HA wurde dadurch gewährleistet, dass während des gesamten Fällungsprozesses Ultraschall auf die Dispersion einwirkte und somit das Agglomerieren verhinderte. Ohne Ultraschall wäre ein Stabilisator notwendig gewesen, um irreversible Aggregate zu vermeiden. Eine weitere Studie behandelt die Verkapselung von HA in Alginate-Partikel, wobei Carboxymethyl-Cellulose als Stabilisator eingesetzt wurde, um die Viskosität der Lösung zu erhöhen und das Sedimentieren des HA zu verhindern [160].

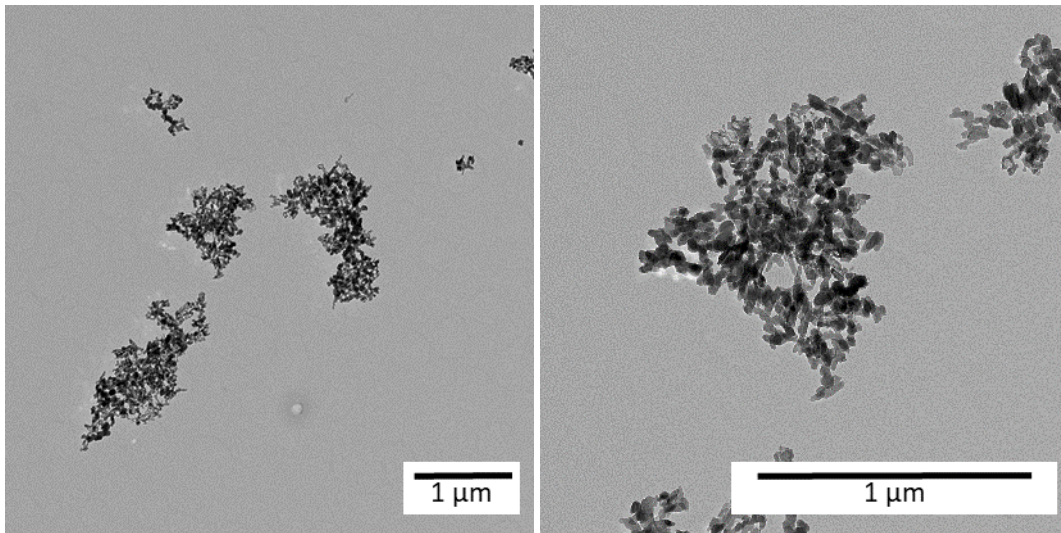
Bislang gibt es nur sehr wenige Studien zur Verkapselung von hydrophilen Partikeln in hydrophobe Polymere. Eine Untersuchung zur Verkapselung hydrophiler Eisenoxid-Nanopartikel basiert auf Prinzip der Nanopräzipitation, wobei die Partikel in Ethylacetat/Wasser mit PLA dispergiert wurden und in einem Überschuss an Wasser ausgefällt wurden. Das Prinzip dieses Verfahrens beruht darauf, dass dem PLA in kürzester Zeit durch Diffusion so viel Ethylacetat entzogen wird, dass das Polymer ausfällt und die Eisenoxid-Nanopartikel keine Möglichkeit haben, in die wässrige Phase überzugehen [161]. Eine Studie zur Verkapselung von Hydroxyapatit, das von Natur aus einen hydrophilen Charakter besitzt, in eine hydrophobe Polymerhülle, konnte nicht gefunden werden.

Zum Thema der Verkapselung von hydrophilen anorganischen Partikeln in hydrophobe Polymerpartikel mittels Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungstechnik sind keine bzw. kaum Studien zu finden, die die Parameter zur Verkapselung systematisch untersuchen. Daher widmet sich das vorliegende Kapitel dieser Arbeit mit der Frage, durch welche Parameter eine Verkapselung von Nanopartikeln in Nanopartikel begünstigt werden kann.

## 6.2.1 Batch-Verfahren

### 6.2.1.1 Synthese von Hydroxyapatit Nanopartikeln

Die Synthese von Hydroxyapatit Nanopartikeln (Nano-HA) wurde nach der Publikation von Kumar et al. [158] durchgeführt und lieferte überwiegend sphärische und ovale Nanopartikel mit einem mittleren Durchmesser von ca. 50 nm, wie in Abbildung 6.3 zu sehen ist.



**Abbildung 6.3 TEM Aufnahmen von Nano-HA nach Synthese und Reinigung**

Die synthetisierten Partikel wurden in den nachfolgenden Versuchen als Verkapselungsmaterial verwendet.

### 6.2.1.2 Einfluss eines Ko-Stabilisators auf die Verkapselung von Nano-HA

Nano-HA sind hydrophile anorganische Partikel, die mittels Lösungsmittelverdampfungstechnik in hydrophobe Ethylcellulose-Partikel verkapselt werden sollen. Um eine effektive Verkapselung zu erreichen, müssen die hydrophilen Partikel modifiziert werden, sodass sie eine hydrophobe Oberfläche erhalten und mit dem Polymer mischbar werden.

Diese Versuchsreihe untersuchte den Einfluss verschiedener Ko-Stabilisatoren auf die Verteilung der Hydroxyapatit-Nanopartikel (HA) innerhalb der EC-Partikel anhand von DLS-Messungen und TEM-Aufnahmen. Die Auswertung der DLS-Daten betrachtet zunächst ausschließlich die Größe der EC-Partikel und vernachlässigt die Auswertung der HA-Verteilung. Diese wird im Anschluss auf Basis von TEM Bildern ausgeführt. Zur Auswertung wurden die filtrierten Proben der Span80 Ko-Stabilisierung und die Überstände der zentrifugierten Ölsäure- und BYK-Stabilisierten genutzt.

Tabelle 6.8: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Ko-Stabilisatoren in der organischen Phase

Probe	Ko-Stabilisator	Menge Nano-HA [mg]	Menge Ko-Stabilisator [mg]	Dz [nm]	SD [nm]
EC_01	Ohne	30	-	151	82
EC_02	Span 80	10	20	190	110
EC_03		30	60	104	89
EC_04		50	100	126	120
EC_05	Ölsäure	30	6	183	57
EC_06		30	12	208	78
EC_07	Disperbyk 145	30	3	120	42
EC_08	Disperbyk 2013	30	3	140	55
EC_09	Disperbyk 2155	30	3	254	176
EC_10	BYK 9076	30	3	88	45
EC_11	BYK 9077	30	3	104	60

\*Span 80: filtriert

\*\*BYK, Disperbyk, Ölsäure: zentrifugiert, Daten des Überstandes

Es lässt sich ein deutlicher Größenunterschied der mittleren Partikelgröße und zum Teil große Standardabweichungen zwischen den verschiedenen Ko-Stabilisatoren feststellen (Tabelle 6.8, Abbildung 6.4). Die Schwankungen der Messwerte sind allerdings keinem Trend bezüglich der Auswahl des Ko-Stabilisators oder dessen eingesetzter Konzentration zuzuordnen, weshalb eine weitere Auswertung auf Basis von TEM-Aufnahmen nötig ist.

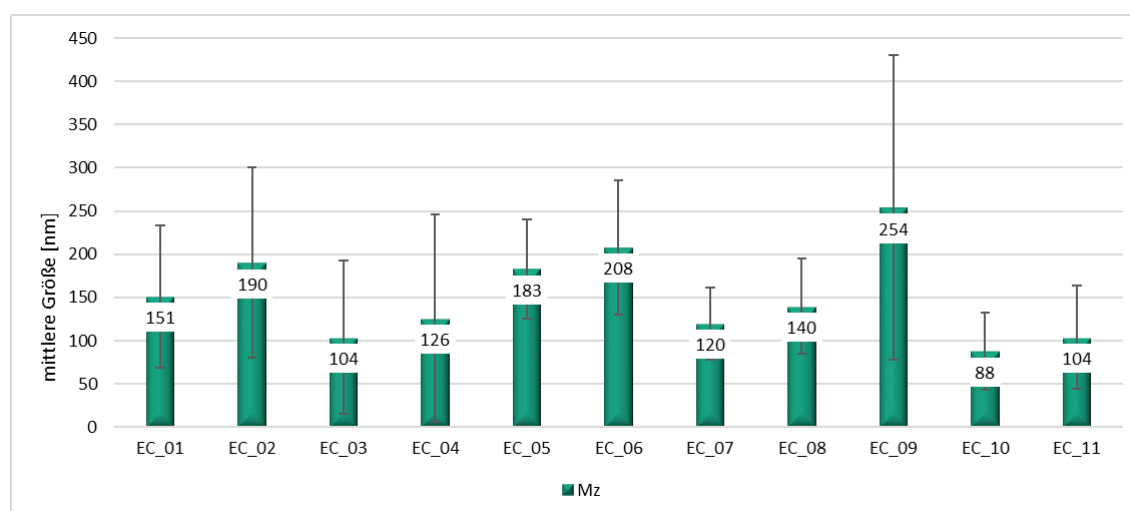
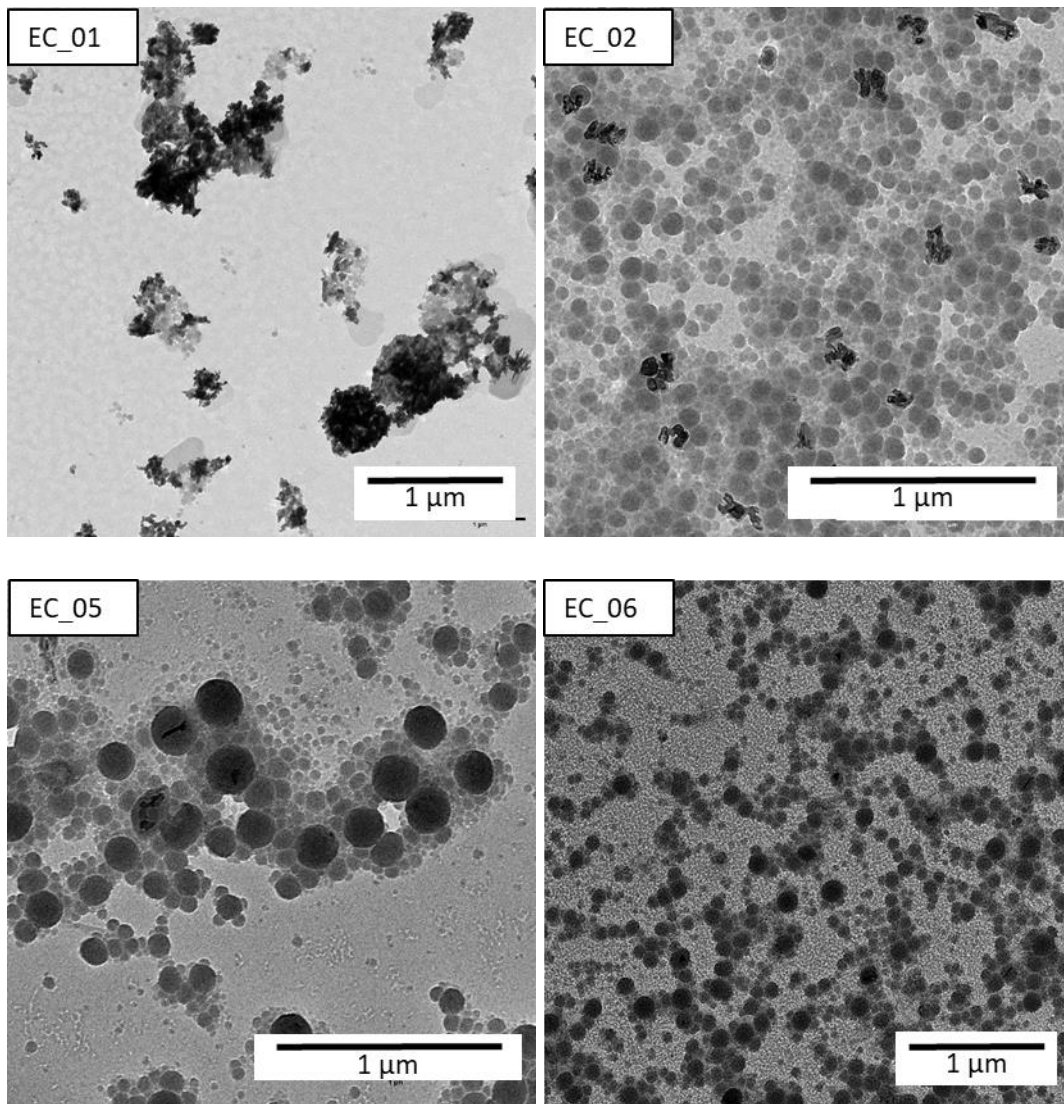
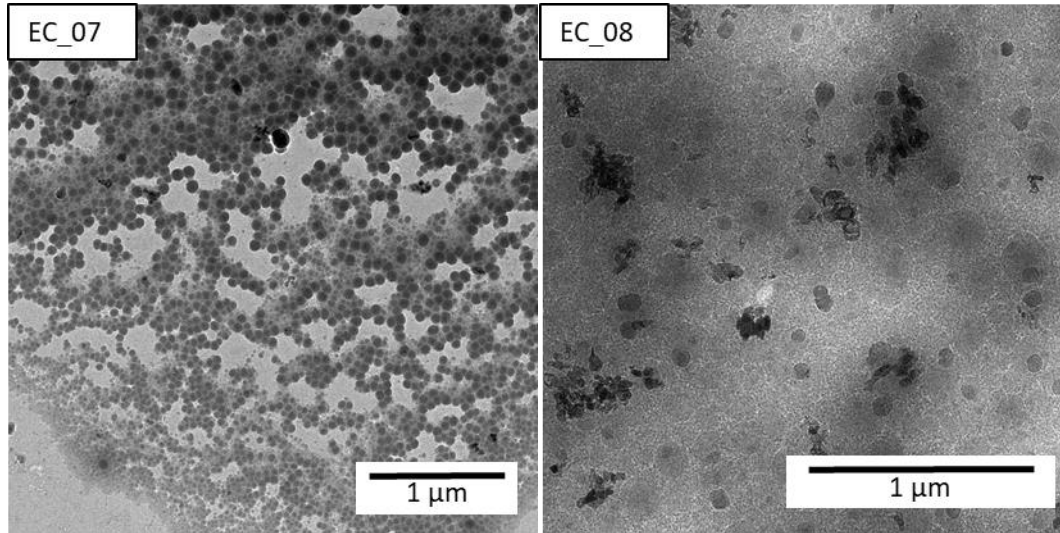


Abbildung 6.4: Darstellung der mittleren Partikelgrößen (Dz) und der Standardabweichung der hergestellten EC-Partikel

Abbildung 6.5 zeigen TEM-Aufnahmen ausgewählter EC-Partikel. Die Messungen fanden stets unter Stickstoff-Kühlung statt, um ein Schmelzen des Polymers unter dem Elektronenstrahl und damit eine Veränderung der Partikelmorphologie zu vermeiden. EC\_01 zeigt, dass ein Verkapselungsansatz des Nano-HA ohne Ko-Stabilisator zu großen HA-Agglomeraten außerhalb der Partikel führt. Dies lässt sich beobachten, da das Nano-HA an der Oberfläche funktionelle OH-Gruppen besitzt und damit einen hydrophilen Charakter aufweist. Um hydrophile Partikel in ein hydrophobes Medium zu verkapseln, muss deren Oberfläche zunächst ebenfalls hydrophobisiert werden, um eine Affinität zu dem verwendeten Polymer zu erreichen. In den TEM-Bildern ist zu erkennen, dass sich das Nano-HA ohne Stabilisator sehr stark an der Grenzfläche zwischen organischer und wässriger Phase ansammelt. Hier ist nicht von einer Verkapselung auszugehen, da die Partikel durch ihren hydrophilen Charakter stärker zur wässrigen Seite tendieren und sich wie in einer Pickering Emulsion an der Grenzfläche O/W anlagern. Einzig bei den Proben EC\_02 und EC\_05 lässt sich eindeutig Nano-HA innerhalb der EC-Partikel nachweisen. In diesen Versuchen wurde das Nano-HA mit Span 80 bzw. Ölsäure hydrophobisiert.

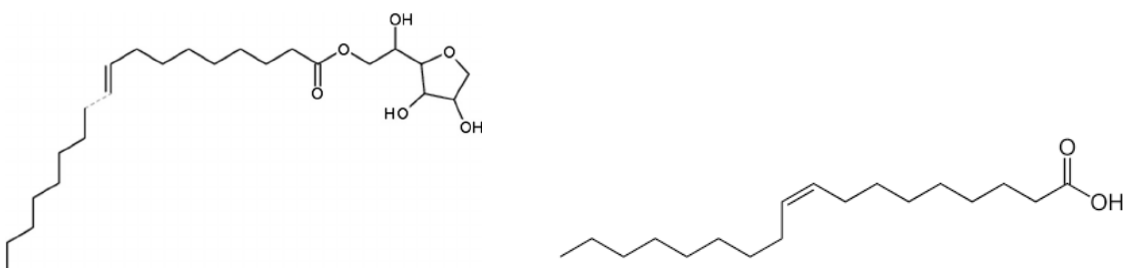




**Abbildung 6.5: TEM Aufnahmen ausgewählter EC Partikel mit verkapseltem HA unter Anwendung verschiedener Ko-Stabilisatoren**

Die Proben EC\_06 und EC\_07 zeigen keine Verkapselung des Nano-HA, obwohl Probe EC\_06 ebenfalls Ölsäure zur Oberflächenmodifikation des Nano-HA verwendet und in geringerer Konzentration eine erfolgreiche Verkapselung in EC-Partikel erzielt hat (EC\_05). EC\_07 verwendet den Ko-Stabilisator Disperbyk\_145, was zwar eine erfolgreiche Partikelbildung zulässt, aber kein Nano-HA im Inneren der EC-Partikel stabilisiert. Obwohl das Schmelzen des Polymers durch Stickstoffkühlung verhindert werden sollte, ist dies im Fall des Ko-Stabilisators Disperbyk 2013 (EC\_08) geschehen. Laut Herstellerangaben besitzt dieses Polymer eine Kammartige Struktur, wodurch vermutet wird, dass es sich gezielt in der Ethylcellulose verteilt und so den Aggregatzustand des Polymergemisches verändern kann (vgl. Tabelle 10.2). In Folge dessen verlieren die Partikel während des Trocknens (als Probenvorbereitung für TEM) ihre Form und lassen keine sichere Aussage zu, ob das sichtbare Nano-HA innerhalb der EC-Partikel vorliegt oder außerhalb.

Die erfolgreiche Herstellung von EC/Nano-HA Hybridpartikeln wurde im ersten Schritt durch die beiden Ko-Stabilisatoren Span 80® und Ölsäure erreicht. Span 80® ist ein bekanntes Tensid mit einem HLB von 4,3, das als Standard zur Stabilisierung hydrophober Dispersionen oder als Emulgator für W/O Emulsionen eingesetzt wird und sich demnach gut eignet, hydrophile Oberflächen zu benetzen und in organischen Medien zu stabilisieren [162, 163]. Ölsäure ist vor allem als Tensid in der Synthese von Magnetit-Nanopartikeln bekannt und wurde bereits als Stabilisator zur Verkapselung von Nano-HA in Polymerpartikel erforscht [164]. Der HLB Wert von Ölsäure beträgt 1,0. Es ist somit noch stärker hydrophob als Span 80® [165].



**Abbildung 6.6: Strukturformeln der Tenside Span 80® (links) und Ölsäure (rechts)**

Das zu verkapselnde Nano-HA weist an der Oberfläche eine Vielzahl an OH-Gruppen auf, welche den stark hydrophoben Stabilisator Ölsäure weniger gut adsorbieren kann als das weniger hydrophobe Span 80®. Außerdem sind sowohl die Ölsäure als auch die Oberfläche der Partikel negativ geladen, was eher eine elektrostatische Abstoßung als eine Adsorption begünstigt. Aufgrund dessen werden die folgenden Versuche mit Span 80 als Ko-Stabilisator durchgeführt. Dieses übernimmt maßgeblich die Aufgabe, die HA-Partikel zu hydrophobisieren und in dem hydrophoben Polymer EC gleichmäßig zu verteilen.

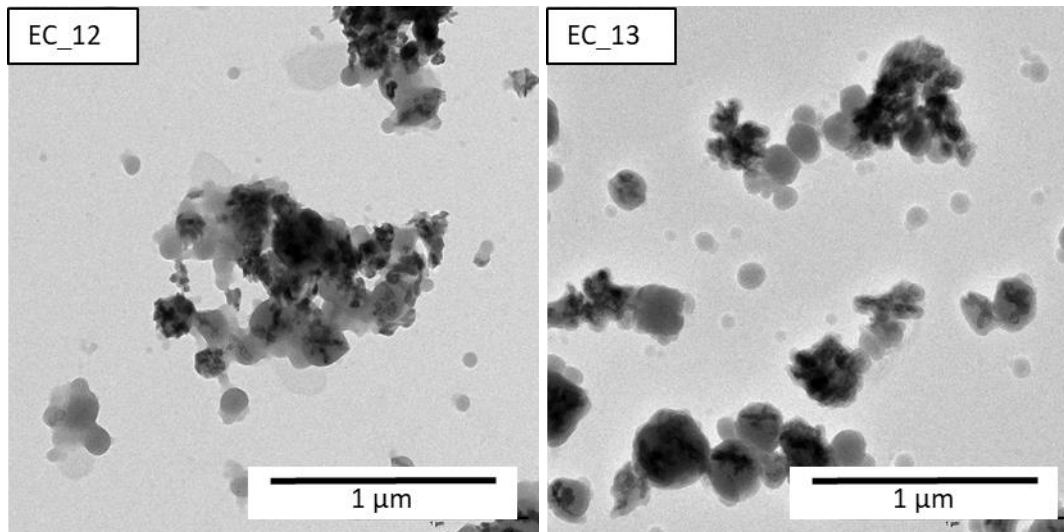
Es gibt bereits einige Studien, die den Einfluss von Ko-Stabilisatoren im Sinne von osmotisch aktiven Substanzen untersuchen. Hier liegt die Hauptaufgabe der Stoffe darin, zu verhindern, dass einzelne Monomermoleküle durch Diffusion zu anderen Tropfen gelangen und sich durch diesen Prozess die Tropfengröße ändert. Chen et. al nutzten beispielsweise Hexadecan als Ko-Stabilisator zur Synthese von PMMA-Kapseln [166]. Landfester beschreibt die Problematik der „Inkompatibilität“ zwischen anorganischen, hydrophilen Pigmenten, wie es Hydroxyapatit ist, und dem hydrophoben Monomer und löst dieses Problem ebenfalls über die Oberflächenmodifizierung der hydrophilen Pigmente [167]. Die Anwendbarkeit von Ölsäure zur Stabilisierung verschiedener Nanopartikel, bspw. Aluminium und Magnetit, in der organischen Phase wird beschrieben, die in weiteren Schritten verkapselt werden sollen [168–170]. Auch Span 80 wurde bereits verwendet, um Magnetit-Nanopartikel in der organischen Phase zu stabilisieren [171], was zeigt, dass beide Stabilisatoren, die in diesem Versuchsteil positiv bewertet wurden, gleichermaßen Potential zeigen, um anorganische Nanopartikel zu stabilisieren. In den folgenden Versuchen wurde auf Basis der ersten Ergebnisreihe stets Span 80 als Ko-Stabilisator verwendet.

### 6.2.1.3 Einfluss der Ultraschall-Intensität und des Feststoffgehaltes auf die Partikelgröße

**Tabelle 6.9: DLS Daten zum Einfluss der US-Intensität und des FSG der organischen Phase auf die Kapselbildung**

Probe	Menge Nano-HA/EC	Anteil Nano-HA	US-Dauer [min]	US-Intensität [%]	Dz [nm]	SD [nm]
EC_12	60/300	20	2	70	126	78
EC_13	60/300	20	2	50	160	126
EC_02	10/100	10	2	70	190	110

Die Emulgierung bei verschiedener Ultraschallintensität zeigt, dass die Partikel bei geringerer US-Intensität zwar eine geringere mittlere Größe besitzen, die Standardabweichung relativ zur Größe allerdings sehr viel größer ist als bei höherer Intensität. Es wird also deutlich, dass eine hohe Ultraschallintensität ein wichtiger Parameter zur Herstellung monodisperser Partikeldispersionen darstellt.



**Abbildung 6.7: TEM Aufnahmen der Proben EC\_12 und EC\_13 mit erhöhtem EC/HA Anteil bei verschiedener US-Intensität**

Abhängig von der Amplitude lässt sich während des Prozesses ein verschieden großer Ultraschallbereich beobachten. Während die Emulgierung bei geringer Amplitude (30%) nur unmittelbar unterhalb des Ultraschallstabes stattfindet, dehnt sich dieser Bereich mit zunehmender Amplitude aus und erfasst einen größeren Teil der Lösungen. Bei 50 % Amplitude lässt sich nach wie vor eine kleine tote Phase an der Oberfläche des Probengefäßes beobachten, die nur sehr langsam von den Verwirbelungen erfasst und in den aktiven Ultraschallbereich transportiert wird. Dies wird durch weitere Steigerung der Amplitude verbessert, wodurch die gesamte Emulsion gleichmäßiger emulgiert wird.

Da die Ultraschall-emulgierung eine gängige Methode zur Herstellung einer Miniemulsion ist, gibt es auch zahlreiche Studien, die den Einfluss verschiedener Ultraschallparameter untersuchen. Generell lässt sich zusammenfassen, dass eine steigende Ultraschalldauer und -amplitude stets zu einer kleineren und homogeneren Tropfenverteilung führt, sowohl in direkten als auch inversen Emulsionen. Dennoch sind die Parameter für jedes System neu zu untersuchen, da bereits eine Variation des Tensides oder der Phasenzusammensetzung zu massiven Veränderungen der Ergebnisse führen kann und somit die gewünschten Tropfeneigenschaften mit verschiedenen Ultraschallparametern erreicht werden [172, 173].

Des Weiteren wird eine Erhöhung des Feststoffgehaltes der organischen, dispergierten Phase untersucht. Während zur Identifikation des optimalen Ko-Stabilisators 100 mg Polymer und 10 mg HA mit 20 mg Span80 verarbeitet wurden (EC\_02), wurden nun 300 mg Polymer und 60 mg HA mit 20 mg Span80 verarbeitet. Der Feststoffgehalt der organischen Phase wurde von 1,1 % auf 3,6 % erhöht, was zugleich eine Erhöhung der Viskosität und damit einen höheren Energiebedarf zur Herstellung kleinerer Tropfen mit sich bringen sollte, vgl. Tabelle 6.9

Es ist zu beobachten, dass die EC-Partikel mit einem höheren Nano-HA-Anteil (20 %, EC\_12) zu kleineren Partikeln geformt werden, als die Partikel mit geringerem Nano-HA-Anteil (10 %, EC\_02). Dies ist wiederum auf das HA selbst zurück zu führen. Das eingesetzte Span 80® zum Hydrophobisieren des Nano-HA bedeckt

einerseits dessen Oberfläche, kann aufgrund seines hydrophoben Charakters allerdings auch innerhalb der (flüssigen) organischen Phase eines Tropfens diffundieren. Dies ermöglicht es dem HA wiederum, sich in Richtung der Grenzfläche zu bewegen und als zusätzlicher Stabilisator die Tropfen nach der Emulgierung zu stabilisieren (vgl. Pickering Emulsion, Kapitel 2.2.6). Bei einem geringen Anteil an Nano-HA tritt dieser Effekt entsprechend schwächer auf.

Die dargestellten Daten zeigen neben der Erhöhung des HA-Anteils relativ zum EC-Anteil auch eine gesamte Erhöhung des dispergierten Anteils. Obwohl das dispergierte Volumen zunächst unverändert bleibt, bleibt der Feststoffanteil nach der Lösungsmittelverdampfung erhöht. Studien zeigen, dass eine Erhöhung der dispersen Phase unter Verwendung von Ultraschall-Emulgierung ebenfalls eine Erhöhung der Tropfengröße nach sich zieht [173, 174]. Diese Beobachtung konnte hier nicht bestätigt werden, was vermutlich wiederum auf die zusätzliche Stabilisierung durch das Nano-HA zurückzuführen ist.

Die nachfolgenden Versuche werden bei einer gepulsten Emulgierung bei 70 % Amplitude und einer Ultraschalldauer von 2 Minuten durchgeführt.

#### **6.2.1.4 Einfluss des Tensidgehaltes zur Bildung einer Emulsion**

Das verwendete Tensid Natriumdodecylsulfat (SDS) ist ein anionisches Tensid, das oberhalb seiner kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) kleinste Mizellen mit einer Größe von etwa 4 nm in Wasser bildet. Der CMC bei Raumtemperatur liegt bei 8,2 mM. Die vorliegende Versuchsreihe untersucht den Einfluss der Tensidkonzentration anhand zweier verschiedener Konzentration unterhalb und oberhalb des CMC. Es wird erwartet, dass die Partikel mit der Tensidkonzentration kleiner des CMC größer sind als die Partikel mit der Tensidkonzentration größer des CMC.

Dies wird durch die verschiedenen Mechanismen der Stabilisierung erklärt. Ist die Tensidkonzentration oberhalb des CMC, sind bereits Mizellen in der wässrigen Phase vorhanden, in die sich das Polymer einlagern kann. Ist die Konzentration unterhalb des CMC liegt das Tensid diffus vor und lagert sich erst nach einbringen der dispersen Phase an dessen Oberfläche an. Letzterer Prozess benötigt mehr Zeit und lässt die Bildung größerer Partikel erwarten. Es ist allerdings zu beachten, dass sich der CMC unter Einbringen der organischen Phase verändert, da die Oberfläche/ Grenzfläche, die durch das Bilden der Tropfen generiert wird, sehr viel größer ist, als es durch den CMC möglich wäre. Die tatsächliche Konzentration des Tensides fällt also in jedem Fall unter die Grenze des CMC, sobald die Emulsion gebildet wird.

Tabelle 6.10 zeigt die DLS-Daten der Partikel unter Verwendung verschiedener Konzentrationen des ionischen Tensides SDS. Die Daten belegen die These, dass eine Tensidkonzentration kleiner des CMC zu größeren Partikeln mit breiterer Größenverteilung führt. Die Partikel unterhalb des CMC besitzen eine mittlere Größe von 159 nm, wohingegen die Partikel mit doppeltem SDS-Gehalt (oberhalb des CMC) um 16 nm kleiner sind.

**Tabelle 6.10: DLS Daten zum Einfluss des Tensidgehaltes der wässrigen Phase auf die Kapselbildung**

Probe	Menge Nano-HA/EC [mg]	c (SDS, mM)	Dz [nm]	SD [nm]
EC_14	30/100	5	159	108
EC_15	30/100	10	143	81

Ziel ist es, Partikel mit möglichst kleinem PDI herzustellen, daher wird mit der Tensidkonzentration von 10 mM (72 mg SDS in 24 g H<sub>2</sub>O) weitergearbeitet.

Hecht et. al untersuchten den Einfluss der Tensidkonzentration auf die Tropfenbildung und Verkapselung von anorganischen SiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in eine Polymermatrix, ein Thema, das mit dem Kern der vorliegenden Versuchsreihe vergleichbar ist. Hecht beobachtete ebenfalls den Effekt, dass die zu verkapselnden Nanopartikel die Aufgabe eines Tensides unterstützen können und sich an der Grenzfläche anlagern [175]. Landfester et. al untersuchten eingehend den Einfluss der Tensidkonzentration auf die Partikelgröße und deren Verteilung. Hier wurde bei den ionischen Tensiden SDS und CTAB jeweils eine direkte Korrelation zwischen Tensidmenge und Partikelgröße festgestellt [176, 177].

#### 6.2.1.5 Emulgierung mittels Ultra-Turrax™

Es wurde beobachtet, dass das verkapselte Nano-HA eher in den größeren EC-Partikeln zu finden ist. Daher wird testweise anstelle der Ultraschall-Emulgierung eine Emulgierung mittels Ultra-Turrax™ durchgeführt. Diese Art der Emulgierung folgt dem Prinzip des Rotor-Stator-Antriebes und erzielt einen geringeren Energieeintrag in das System, was sich in größeren Tropfen und Partikeln widerspiegelt (vgl. Abbildung 2.9).

Der Versuch wird einerseits mit HA als Verkapselungsmaterial und andererseits mit purem Polymer durchgeführt. So kann gleichzeitig der Einfluss des Verkapselungsmaterials auf die Partikelgröße überprüft werden.

**Tabelle 6.11: DLS Daten zum Einfluss der Emulgieren mittels Ultra-Turrax™ auf die Kapselbildung**

Probe	Menge Nano-HA/EC [mg]	UT-Dauer	Dz [nm]	SD [nm]
EC_16	60/300	20 s @ 15600 upm	379	127
EC_17	0/300	20 s @ 15600 upm	1429	1603

Die DLS Daten in Tabelle 6.11 zeigen die mittlere Größe und Größenverteilung der EC-Partikel unter Verwendung des Ultra-Turrax™. Wird bei gleichem Anteil an Tensid (10 mM) deutlich weniger Energie in das System eingebracht im Vergleich zur US-Emulgierung, wird auch die Partikelgröße maßgeblich verändert. Dieser Versuch bestätigt, dass die Emulgierung mit dem Tensid oberhalb des CMC nicht spontan abläuft und bereits ohne oder mit sehr wenig Energieeintrag zu Partikeln im Bereich von 150-160 nm führen würde, sondern die Partikelgröße direkt mit dem Energieeintrag und der Emulgierungsart zusammenhängt.

Gleichzeitig wird der Einfluss des Verkapselungsmaterials deutlich. Während die EC-Partikel mit verkapseltem HA zu kleinen mittleren Partikelgrößen von ca. 380 nm führen, bildet das reine EC, Partikel mit einer Größe von ca. 1400 nm und ist somit knapp vier Mal so groß. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass die Verkapselungsmaterialien HA & Span 80 als osmotisch aktive Substanzen und zur Unterstützung des Tensides an der Grenzfläche dienen und die Stabilität der EC während der Lösungsmittelverdampfung gewährleisten. Ohne diese Partikel kommt es demnach zu Koaleszenz der organischen Tröpfchen während des relativ lange andauernden Verdampfungsprozesses, was im Nachhinein zu größeren EC-Partikeln führt.

#### **6.2.1.6 Zusammenfassung Batch-Verfahren**

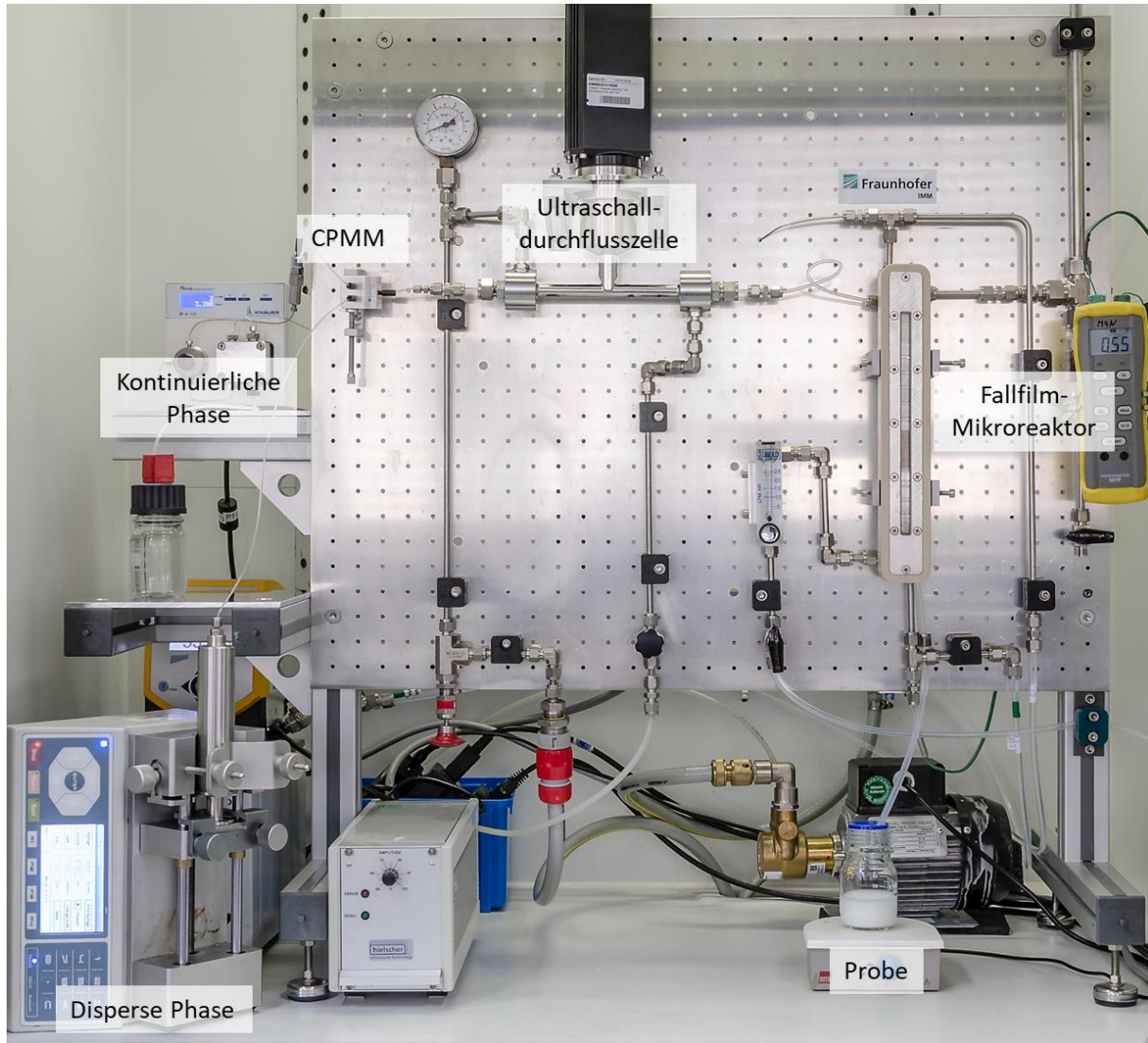
Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Versuchen schlussfolgern, dass die Verkapselung von Hydroxyapatit-Nanopartikeln in Ethylcellulose-Partikel mittels der Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungstechnik im Batch erfolgreich durchgeführt werden kann.

Es konnte insbesondere gezeigt werden, dass die Herstellung mit einem Ko-Stabilisator zum Hydrophobisieren des Nano-HA einen positiven Einfluss auf die Verteilung des Nano-HA in den EC-Partikeln hat. Hier wurde Span80® ausgewählt, um weitere Versuche im mikrofluidischen System durchzuführen. Außerdem wurde der Einfluss der Ultraschallintensität auf die Partikelbildung untersucht und gezeigt, dass eine höhere Intensität und Dauer einen positiven Einfluss auf die Polydispersität haben. Gleichzeitig konnte belegt werden, dass ein höherer Anteil an Nano-HA zu insgesamt geringeren Größenverteilungen der EC-Partikel führt, da das Nano-HA selbst ebenfalls einen stabilisierenden Effekt auf die Grenzfläche O/W ausübt. Auch der Einfluss des wässrigen Tensids SDS wurde untersucht und gezeigt, dass die Tensid-Konzentration direkt mit der Partikelgröße korreliert, was wiederum in mehreren Studien gezeigt wurde. Letztendlich wurde belegt, dass der Einsatz von Nano-HA als Verkapselungsmaterial einen deutlichen Einfluss auf die Größe der Partikel hat und so selbst als Ko-Stabilisator ergänzend zum SDS funktioniert.

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse wurden die kontinuierlichen Versuche im mikrofluidischen System mit 10% HA (bez. auf EC) und Span80® als Ko-Stabilisator durchgeführt. Die wässrige Phase besteht aus 10 mM SDS in VE-Wasser.

### 6.2.2 Kontinuierlicher Prozess

Entsprechend des Flow Charts in Abbildung 6.2 wurde das mikrofluidische System aufgebaut. Die finale Versuchsanlage ist in Abbildung 6.8 zu sehen



**Abbildung 6.8: Foto der Anlage zur Herstellung von EC/ Nano-HA Hybridpartikeln**

Die kontinuierliche Phase, bestehend aus einer 10 mM SDS Lösung in Wasser wird mittels einer Knauer P4.15 HPLC gefördert. Die organische Phase besteht aus EC und Nano-HA, dispergiert in  $\text{CHCl}_3$  und wird mittels einer Nexus 6000 Spritzenpumpe mit 50 mL Edelstahlspritze gefördert. Die Vor-Emulgierung wird mittels CPMM 300 durchgeführt und die Tropfenhomogenisierung mittels einer Ultraschalldurchflusszelle. Die Lösungsmittelverdampfung findet in einem FFMR unter Stickstofffluss und Temperierung statt.

### 6.2.2.1 Einfluss der Mischgeometrie auf die Emulgierung

Es wurden verschiedene Mikromischer des Fraunhofer IMM zur Emulgierung der wässrigen und organischen Phase getestet und hinsichtlich der resultierenden Tropfengröße untersucht. Ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl des geeigneten Mikromischers ist, dass dieser dauerhaft, ohne Blockade oder Änderung des Fließverhaltens betrieben werden kann. Speziell im Fall des SIMM führt die Blockade einzelner Mischkanäle dazu, dass sich die flüssigen Phasen auf die übrigen, freien Kanäle verteilen müssen, was in diesen wiederum zu höheren Fließgeschwindigkeiten, Scherkräften und Druck und letztendlich zu einer Veränderung der Dispergierung führen würde. Der CPMM besteht im Wesentlichen aus nur einem langen Kanal, der durch seine mikrostrukturierte Geometrie eine effektive Durchmischung bzw. Emulgierung zweier Flüssigkeiten erreicht. Durch die Größe des Kanals ist eine Blockade im Vergleich zum SIMM eher unwahrscheinlich. Eine Veränderung der Fließ- und Mischeigenschaften kann allerdings auftreten, wenn sich enthaltene Stoffe wie Polymere auf der Mischgeometrie ablagern und so den Kanalquerschnitt verkleinern.

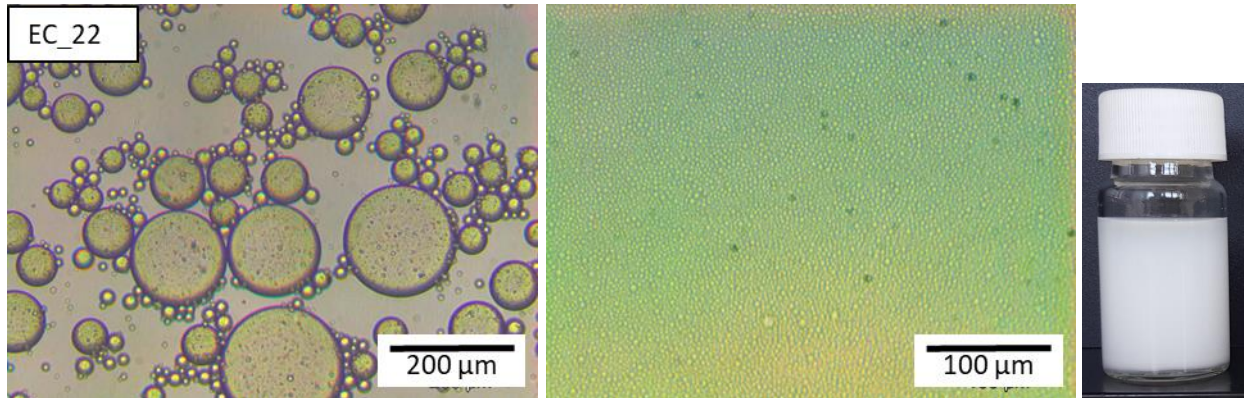
Der SIMM wurde mit verschiedenen großen Kanalbreiten (30 x 200 µm bzw. 60 x 200 µm) getestet, da kleinere Strukturen generell eher zu einer Blockade durch unlösliche Bestandteile neigen, als größere Strukturen. Es wurde beobachtet, dass die kleineren Kanalweiten des SIMM (30 µm) nach nur wenigen Minuten blockiert waren und ein langsamer aber anhaltender Druckanstieg am Manometer der HPLC Pumpe zu beobachten war (EC\_18). Auch bei dem SIMM mit weiteren Kanalstrukturen (60 µm) wurde nach einigen Minuten eine langsame Erhöhung des Systemdruckes beobachtet, was ebenfalls auf eine Blockade der Mischstruktur zurückzuführen ist (EC\_19). Da die Anwendung der Mikromischer durch die Blockaden nicht möglich war, wurde keine weitere Analytik der Proben durchgeführt.

Um eventuelle Partikelagglomerate zu lösen und eine grobe Voremulsion zu bilden, wurden die Phasen in einem weiteren Ansatz zunächst durch einen Raupenmischer mit einer Kanalweite von 300 µm geschert und emulgiert und anschließend durch je einen der SIMM Mischer emulgiert (EC\_20, EC\_21). Auch hier wurde eine Blockade der beiden SIMM beobachtet, was die Verwendung der SIMM zum Transport oder zur Verkapslung von Nano-HA mit 50 nm Größe ausschließt und ebenfalls nicht weitergehend analysiert wurde.

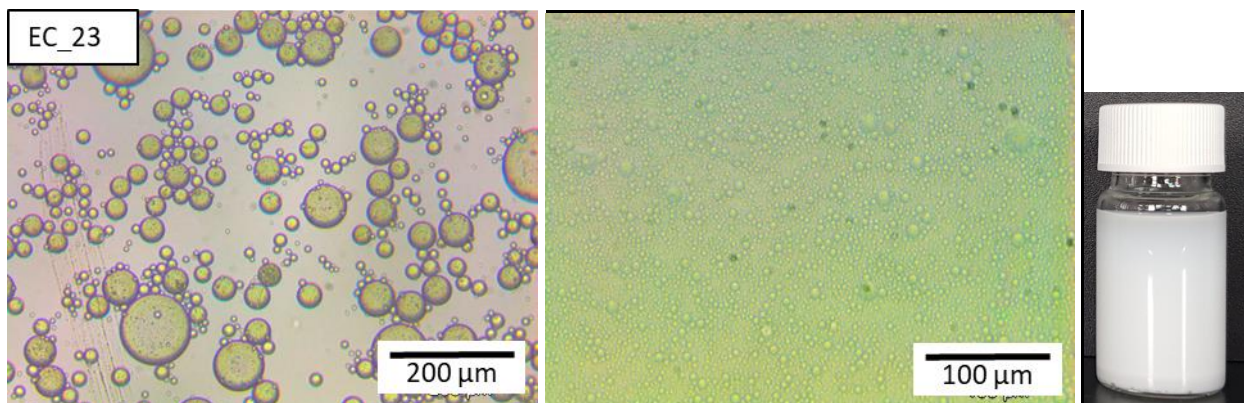
Weiterhin wurde der CPMM mit 300 µm Kanalweite alleine (EC\_22) und in Reihe mit einem zweiten, baugleichen CPMM (EC\_23) getestet. Es wurde über die gesamte Anwendungsdauer von ca. 2 Stunden keine Blockade bzw. Ablagerung und keine Druckerhöhung des Systems beobachtet, was eine Verwendung dieser Mischer grundsätzlich ermöglicht.

Abbildung 6.9 und Abbildung 6.10 zeigen Lichtmikroskopische Aufnahmen der Emulgierung nach einem CPMM bzw. zwei CPMM in Reihe (jeweils links) und nach zusätzlicher Ultraschall-Emulgierung (mitte). Der Einfluss des zweiten Mikromischers zeigt sich deutlich in der Größenverteilung der dispersen Phase vor der US-Emulgierung. So sind die Tropfen nach einem CPMM bis zu 200 µm groß und sehr polydispers, nach dem zweiten CPMM beträgt die maximale Tropfengröße etwa 100 µm und die Polydispersität ist geringer. Die Bildung einer homogenen Emulsion ohne zusätzliche US-Homogenisierung wird durch den Einsatz von zwei CPMM in Reihe deutlich verbessert und könnte durch den Einsatz von höheren Flussraten weiter verbessert

werden. Weiter ist zu beachten, dass durch den Einsatz des HA und dessen Verwirbelung während der Emulgierung zusätzliche Scherkräfte in das System eingebracht werden, da die Partikel mit den Kanalwänden und anderen Partikeln interagieren. Es ist also davon auszugehen, dass ein höherer Anteil an HA auch die Scherkräfte erhöht.



**Abbildung 6.9:** Lichtmikroskopische Aufnahmen der Probe EC\_22 nach einem CPMM (links) und nach einem CPMM mit US-Zelle (mitte). Die gesammelte Emulsion zeigt keine Phasentrennung nach 24 Stunden (rechts).



**Abbildung 6.10:** Lichtmikroskopische Aufnahmen der Probe EC\_23 nach zwei CPMM in Reihe (links) und nach zwei CPMM mit US-Zelle (mitte). Die gesammelte Emulsion zeigt keine Phasentrennung nach 24 Stunden (rechts).

Nach der Ultraschallmulgierung kehrt sich das Erscheinungsbild der Emulsionen um. Hier erscheint die disperse Phase nach einem CPMM in Kombination mit US-Flusszelle homogen mit enger Größenverteilung, wohingegen die Tropfen nach zwei CPMM und US- Flusszelle weiterhin eine hohe Polydispersität zeigen.

Um eine abschließende Betrachtung der Stabilität der Emulsion vorzunehmen, wurden jeweils ca. 20 mL Emulsion direkt nach der Ultraschallmulgierung gesammelt und für 72 Stunden ruhen lassen (Abbildungen rechts). Beide Emulsionen zeigen eine gut ausgeprägte Stabilität über den gesamten Zeitraum. Die Emulsion unter Verwendung zweier CPMM zeigt allerdings eine beginnende Phasentrennung am Boden des Probengefäßes, die auf die verschieden großen Tropfen zurück zu führen ist. Die größeren Tropfen haben dabei durch das höhere Volumen ein höheres Gewicht und setzen sich damit schneller am Boden ab als kleinere Tropfen ( $\rho(\text{CHCl}_3) = 1,49 \text{ g/cm}^3$ ).

Wie in den Abbildungen ersichtlich wird, erscheint der Einsatz von zwei CPMM in Reihe als sinnvoll, sofern keine weitere Emulgierung mittels Ultraschallzelle vorgesehen ist. Wird diese allerdings als zusätzliche Homogenisierung eingesetzt, um eine kleinere Tropfengröße zu generieren, so wird kein zweiter CPMM benötigt, um letztendlich eine homogene Tropfenverteilung der dispersen Phase zu erzeugen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird der Versuchsaufbau entsprechend Abbildung 6.2 mit einem CPMM zur Emulgierung und der US-Flusszelle zur Homogenisierung konstruiert.

Ungeachtet der fluiddynamischen Einflüsse einer Blockade der Mischstruktur, sind die mikrofluidischen Systeme stets für einen dauerhaften Einsatz vorgesehen. Tritt eine teilweise Blockade des Mikromischers auf, ist davon auszugehen, dass diese im Laufe des Prozesses zunimmt und zu einer vollständigen Blockade des Systems führt, was den dauerhaften Einsatz zur kontinuierlichen Herstellung von Nanopartikeln verhindern würde.

Ein Vorteil von Mikromischern ist die effektive Durchmischung verschiedener Flüssigkeiten und die sehr gute Kontrollierbarkeit der Fließprofile aufgrund deren sehr kleinen Kanalstrukturen. Durch verschiedene Mischergeometrien können verschiedene Ansätze zur Emulsionsbildung und Nanopartikelgenerierung ideal umgesetzt werden. Diese Versuchsreihe hat gezeigt, dass sich besonders der CPMM mit 300 µm Kanalstruktur eignet, um das Nano-HA effektiv zu transportieren, ohne eine Blockade zu riskieren und somit robust gegen unlöslich Bestandteile der Ausgangslösungen und Dispersionen ist. Dementgegen eignet sich der SIMM besonders gut, um vollständig lösliche Komponenten miteinander zu mischen bzw. zu emulgieren. Dennoch beschäftigen sich kaum wissenschaftliche Veröffentlichungen mit der mikrofluidischen Verkapselung von anorganischen Nanopartikeln unter Anwendung eines Mikromischers. Ausnahmen bilden hier sehr kleine Nanopartikel (< 10 nm), wie superparamagnetische Magnetit-Nanopartikel oder metallische Gold- oder Platin-Nanopartikel, die via Flow-Focussing auf einem Mikrochip hergestellt wurden [178]. Nachteil dieser Methode ist die Begrenzung auf sehr geringe Flussraten und der sehr geringe Umsatz, was diese Methode für industrielle Synthese-Maßstäbe sehr unattraktiv macht. Der CPMM wurde ebenfalls im Zusammenhang mit superparamagnetischen Magnetit-Nanopartikeln angewendet. Bleul et. al nutzen den CPMM und verkapselten die Nanopartikel in selbstorganisierte Polymersome mit einer mittleren Größe von ca. 120 nm [63]. In weiteren Versuchen wurden ebenfalls selbstorganisierte Polymersome/Vesikel mittels CPMM zur Verkapselung von wässrigen Kernmaterialien genutzt [68, 179].

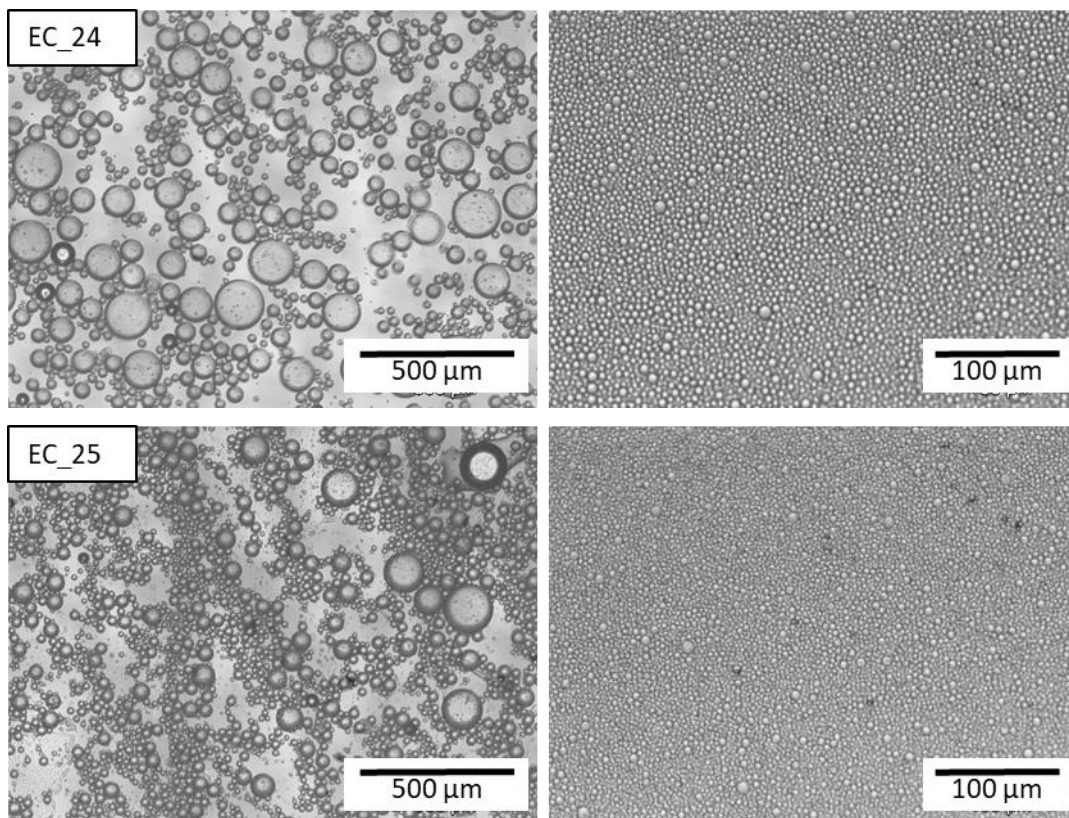
Basierend auf der sehr begrenzten Literatur lässt sich schlussfolgern, dass der Einsatz von Mikromischern zur Herstellung von Hybrid-Nanopartikeln bisher kaum untersucht bzw. veröffentlicht wurde und großer Bedarf besteht, dieses Anwendungsgebiet weiter zu erforschen. Die folgenden Kapitel beinhalten daher eine strukturierte Untersuchung relevanter Parameter zur Herstellung von Ethylcellulose/ Hydroxyapatit-Hybridpartikeln mittels Emulgierung/ Lösungsmittelverdampfungstechnik unter Verwendung des CPMM als Mischeinheit in einem kontinuierlichen Verfahren.

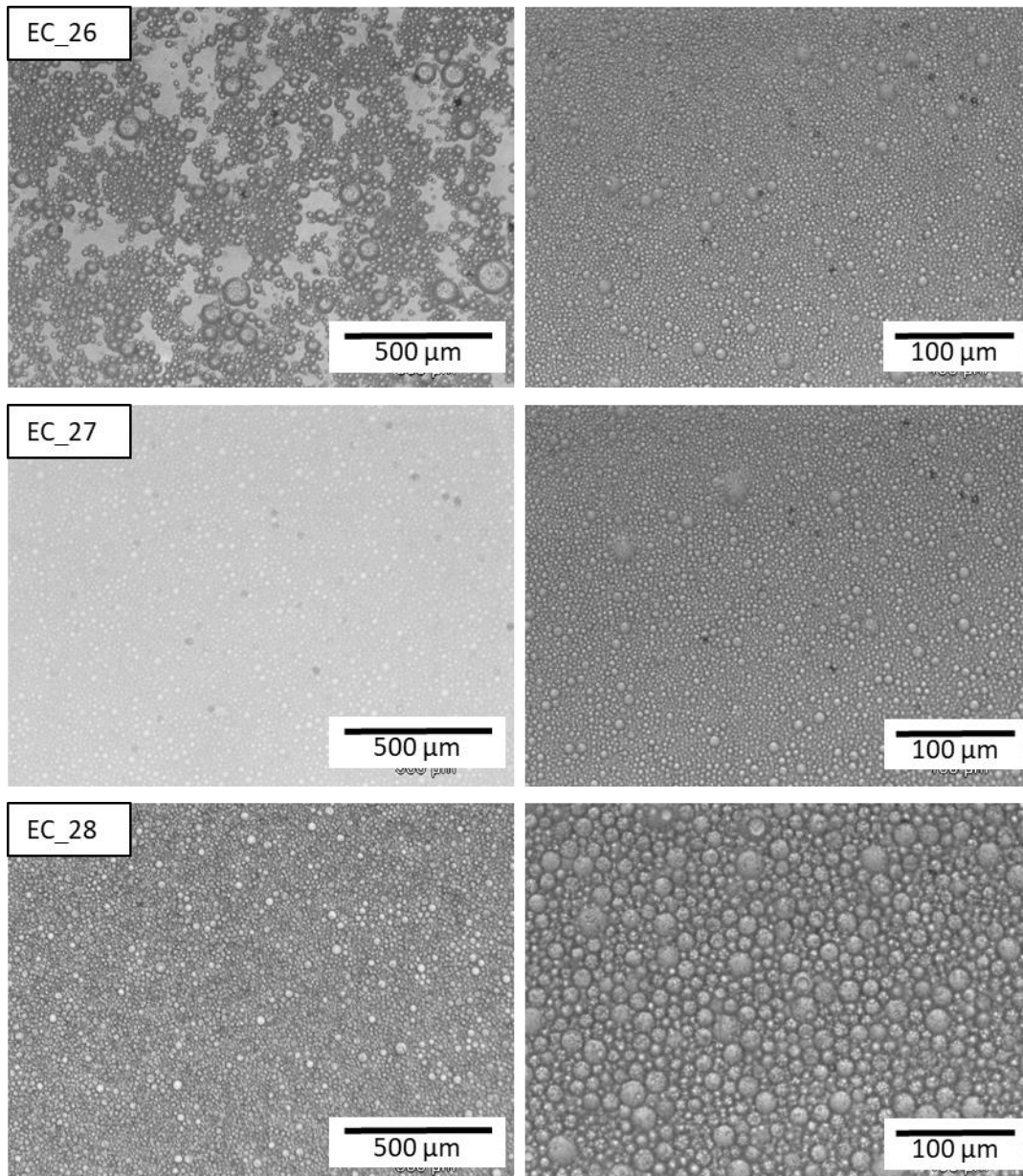
### **6.2.2.2 Einfluss verschiedener Flussraten auf die Emulgierung**

Durch den CPMM wird eine Voremulsion mit Tropfengrößen bis zu 100 µm gebildet, die weiterhin durch eine Ultraschallflusszelle homogenisiert und verfeinert wird. Der Einsatz eines Mikromischers und einer

Ultraschallflusszelle müssen genau aufeinander abgestimmt sein, da eine Veränderung der Flussraten gegensätzliche Effekte bei der Emulgierung und Homogenisierung zweier Phasen bewirkt. Eine Erhöhung der Gesamtflussrate führt aufgrund höherer Scherkräfte zu einer besseren Emulgierung der Phasen durch den Mikromischer und gleichzeitig zu einer schlechteren Homogenisierung in der Ultraschallflusszelle aufgrund sinkender Verweilzeit. Letzterer folgt dem Prinzip eines aktiven Mixers und ist ein kinetischer Vorgang, wobei die Homogenisierung durch eine längere Ultraschalleinwirkung, also mehr Energieeintrag, verbessert wird. Wie in den Batch-Versuchen gezeigt wurde, sind eine möglichst hohe US-Dauer und -Intensität wichtige Parameter, um eine homogene Tropfenverteilung zu erhalten. Die US-Dauer wird hier über die Flussraten gesteuert.

Die Gesamtflussrate ist einer der wichtigsten Parameter, welche in der vorliegenden Versuchsreihe hinsichtlich ihrer Emulgierung und der Tropfen- und Partikelgröße untersucht wird. Das Mischungsverhältnis der organischen und wässrigen Phase beträgt dabei zunächst 1:10 und wird in späteren Versuchsreihen variiert. Die organische Phase besteht stets aus  $\text{CHCl}_3$ , dem gelöstem Polymer EC und stabilisiertem Nano-HA mit Span 80®, die wässrige Phase enthält das Tensid SDS. Die Testreihe beginnt bei einer Gesamtflussrate von 1,1 mL/min und wird bis zu 9,9 mL/min erhöht.





**Abbildung 6.11: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben EC\_24 – EC\_28 nach dem Mikromischer (links) und nach der US-Zelle (rechts) unter Verwendung verschiedener Flussraten;**

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen zeigen die Emulsion nach der Emulgierung im Mikromischer (links) und nach zusätzlicher Homogenisierung durch die Ultraschallflusszelle (rechts). Wird zunächst die Emulgierung durch den Mikromischer betrachtet, so wird deutlich, dass die Tropfengröße mit steigender Gesamtflussrate kleiner und homogener wird. Ab einer Flussrate von 7,7 mL/min erscheinen die Tropfen nahezu homogen, eine weitere Steigerung der Flussrate bringt keine sichtbare Verbesserung. Die Aufnahmen nach der Ultraschallzelle zeigen ein entgegengesetztes Resultat. Hier erscheinen die Emulsionen bei niedriger Flussrate sehr homogen und ab einer Flussrate von 5,5 mL/min werden vermehrt größere Tropfen über 5 μm sichtbar. Die US-Zelle scheint bei einer Flussrate von 9,9 mL/min keine effektive Wirkung mehr zu zeigen. Hier sind die Tropfen nach der Emulgierung deutlich größer als bei den geringeren Flussraten.

Die dargestellten lichtmikroskopischen Aufnahmen zeigen die emulgierten Tröpfchen bestehend aus  $\text{CHCl}_3$  und EC, während das Nano-HA mit einer Größe von ca. 50 nm aufgrund der Auflösung des Lichtmikroskopes nicht sichtbar ist. Die nachfolgend dargestellten Daten (Tabelle 6.12) zeigen die Größenverteilung der Partikel nach der Lösungsmittelverdampfung, gemessen am DLS.

**Tabelle 6.12: DLS Daten zum Einfluss der Gesamtflussraten auf die Kapselbildung**

Probe	Gesamtfluss [mL/min]	Dz [nm]	SD [nm]
EC_24	1,1	126	92
EC_25	3,3	95	57
EC_26	5,5	120	84
EC_27	7,7	172	107
EC_28	9,9	711	437

Die emulgierten Tröpfchen der organischen Phase bestehen zu ca. 11 % aus EC, Span 80 und Nano-HA, der Anteil an Lösungsmittel von 89 % verdampft während der Partikelbildung und führt so zu der Größendifferenz zwischen den lichtmikroskopischen Aufnahmen und der mittels DLS ermittelten mittleren Partikelgröße. Auch hier wird deutlich, dass die Gesamtflussrate von 9,9 mL/min keine Tropfenverkleinerung und Homogenisierung erzielt wie es bei den geringeren Flussraten mit Partikelgrößen < 200 nm messbar ist. Die Herstellung einer stabilen Emulsion unter den gegebenen Flussraten ist nur durch eine Kombination von CPMM und US-Flusszelle möglich. Eine Verwendung des CPMM ohne US-Flusszelle führt zu einer groben Voremulsion, deren Tropfen während der Lösungsmittelverdampfung verschmelzen und anstelle dispers vorliegender EC-Partikel, große Agglomerate entwickeln. Die US-Flusszelle benötigt zur Homogenisierung eine Makroemulsion bzw. vorgeformte Tropfen, die weiter verfeinert werden. Das Fördern zweier Phasen, die emulgiert werden sollen, im Wechsel, führt zu einer unzureichenden und stark polydispersen Tropfenverteilung.

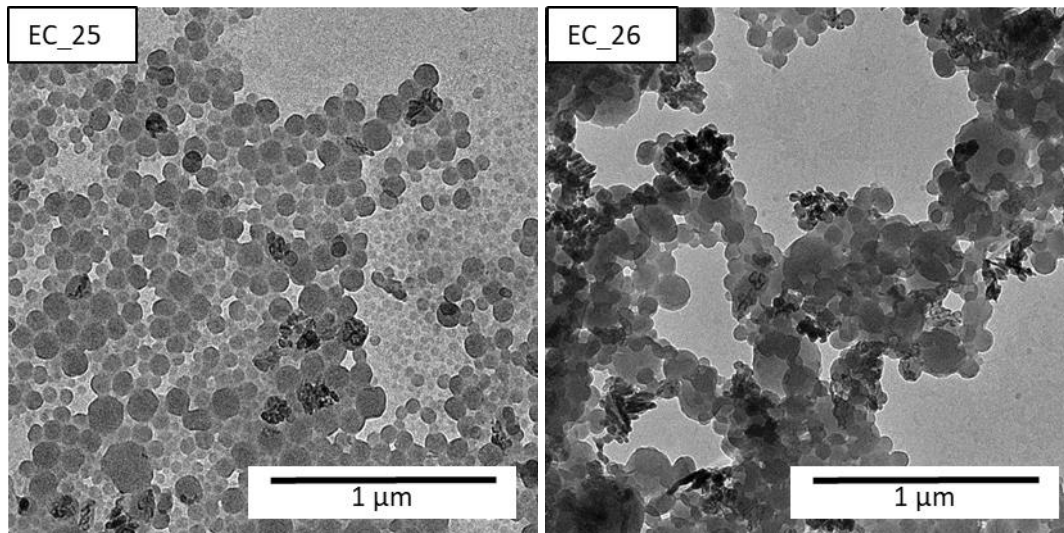
Die Flussrate bestimmt die Verweildauer der Emulsion in der Ultraschallflusszelle und beeinflusst damit direkt die aktive Homogenisierungszeit. Die Glaskapillare der Flusszelle besitzt eine Beschallungszone von 14 cm und einen Innendurchmesser von 2,4 mm. Das interne Volumen dieser Zone beträgt  $0,633 \text{ cm}^3$ . Daraus ergeben sich die in Tabelle 6.13 aufgeführten Verweilzeiten:

**Tabelle 6.13: Verweilzeiten in der Ultraschallflusszelle**

Fluss [mL/min]	1,1	3,3	5,5	7,7	9,9
Verweildauer [min]	0,5766	0,1918	0,1151	0,0822	0,0639
Verweildauer [s]	34	11	6	4	3

Die aktive Beschallungsdauer sinkt dabei von 34 s bei 1,1 mL/min auf 3 s bei 9,9 mL/min. Anhand der Lichtmikroskopischen Aufnahmen werden die Flussraten von 1,1 bzw. 3,3 mL/min zur Versuchsdurchführung

favorisiert. Die entsprechenden TEM-Aufnahmen sind in Abbildung 6.12 dargestellt. Zu sehen sind die EC-Partikel mit dem verkapselten Nano-HA nach Abtrennung der Agglomerate und nicht-verkapseltem Nano-HA durch Zentrifugation. In beiden Proben ist das verkapselte Nano-HA innerhalb der EC-Partikel zu erkennen. Neben dem verkapselten Nano-HA liegen auch viele „leere“ EC-Partikel ohne Verkapselungsmaterial vor. Dies ist auf die Vielfach höhere Menge an Polymer verglichen zu Nano-HA zurückzuführen.



**Abbildung 6.12: TEM Aufnahmen der Proben EC\_25 und EC\_26 mit verkapseltem HA bei 1,1 mL/min und 3,3 mL/min**

Zur weiteren Versuchsdurchführungen wurden jeweils die Gesamtflussraten von 1,1 und 3,3 mL/min betrachtet.

### 6.2.2.3 Einfluss des Flussratenverhältnisses auf die Emulgierung

Bisher wurden alle Versuche in einem Mischungsverhältnis O/W von 1:10 durchgeführt. Im Folgenden soll untersucht werden, welchen Einfluss eine Änderung dieses Verhältnisses auf die Verkapselung und Partikelbildung hat. Hierzu wurden die Gesamtflussraten von 1,1 bzw. 3,3 mL/min konstant gehalten und die jeweiligen Anteile der Phasen variiert, die Flussraten und die resultierten DLS-Daten sind in Tabelle 6.14 aufgeführt.

Grundsätzlich wurde der verwendete CPMM für ein nahezu gleiches Mischungsverhältnis der beiden Volumenströme entwickelt und es liegt keine systematische Untersuchung zum Einfluss stark unterschiedlicher Flüsse vor. Zum Herstellen einer stabilen Emulsion werden allerdings verschiedene Volumenanteile benötigt, die disperse Phase beträgt dabei nur einen Bruchteil der kontinuierlichen Phase. Es gilt allgemein, dass eine stärkere Verdünnung der Emulsion eine geringere Gefahr der Agglomeration darstellt und die Emulsion stabiler ist. Bei einem steigenden Anteil der dispersen Phase ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Tröpfchen zusammenlagern, aufgrund des sinkenden Platzangebotes in der kontinuierlichen Phase entsprechend höher. Dies basiert auf der DLVO-Theorie, die die Stabilität von Nanopartikel-Dispersionen durch ein Zusammenspiel von van-der-Waals Kräften und der dielektrischen Doppelschicht erklärt. Werden die Nanopartikel in einem zu geringen Anteil an kontinuierlicher Phase dispergiert oder durch zentrifugieren o.ä. auf engem Raum

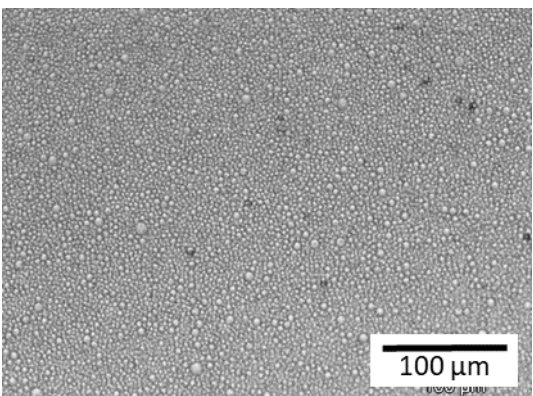
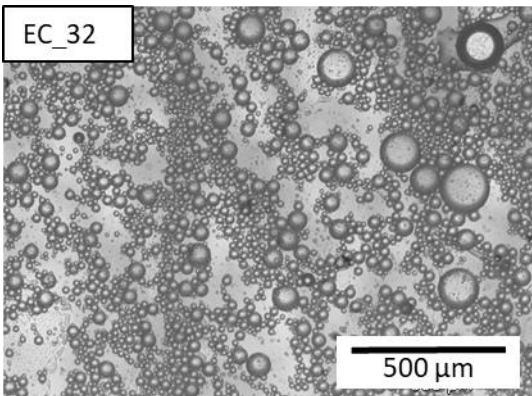
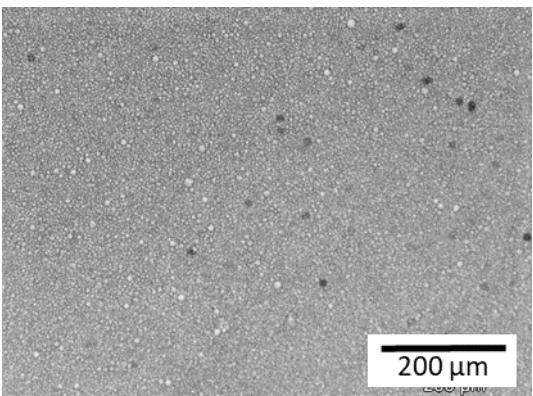
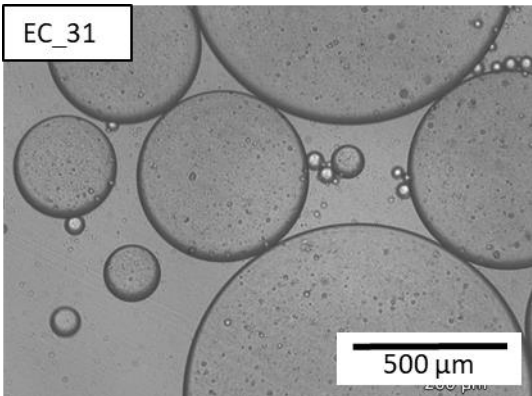
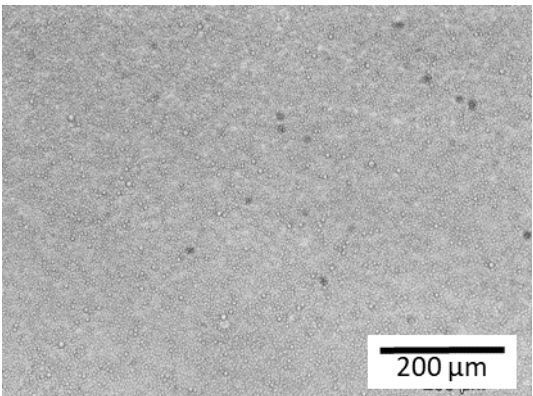
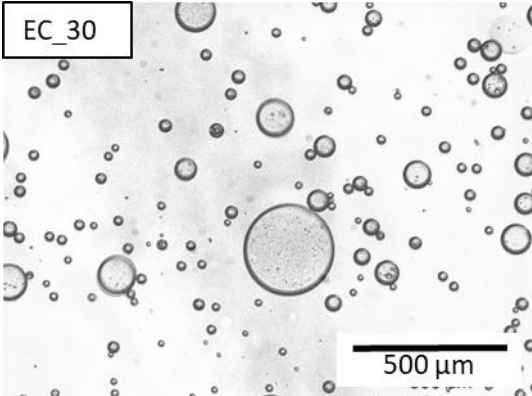
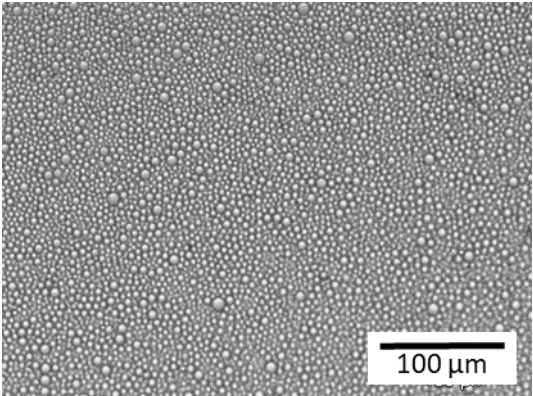
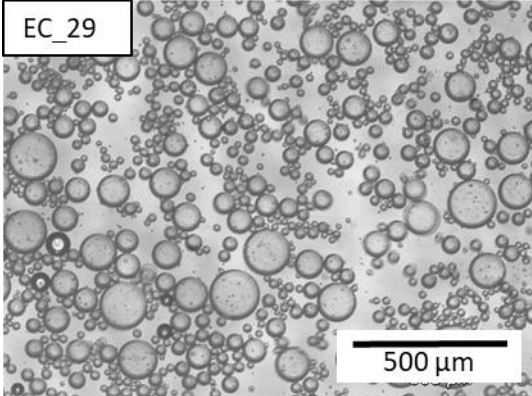
zusammengedrängt, so überwiegen die attraktiven van-der-Waals Kräfte und es könnte zur irreversiblen Agglomeration der Partikel führen (vgl. Kapitel 2.2.2).

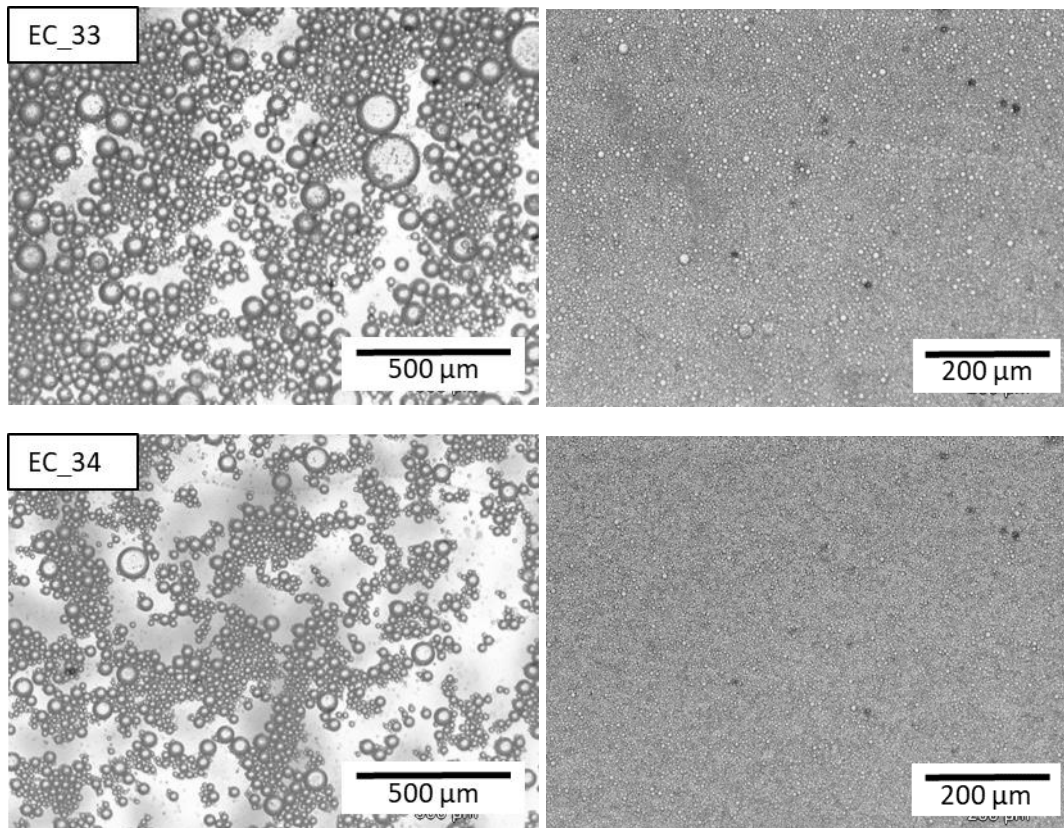
Die durchgeführten Experimente dieser Versuchsreihe und die nachfolgenden Ergebnisse geben einen Ausblick, welchen Einfluss die Zusammensetzung der emulgierten Phase auf die Tropfen- und Partikelgröße haben. Anhand der DLS Daten in Tabelle 6.14 lässt sich bei einem Fluss von 1,1 mL/min und steigendem organischen Anteil zunächst eine Verkleinerung des mittleren Partikeldurchmessers nach der Lösungsmittelverdampfung feststellen. Bei höherer Flussrate (3,3 mL/min) lässt sich feststellen, dass die mittlere Partikelgröße mit steigendem organischen Anteil von 10 % auf 16 % um 40 – 70 nm zunimmt. Somit ist keine eindeutige Schlussfolgerung zu treffen, ob ein Verringern des Phasenverhältnisses zu einer steigenden oder sinkenden mittleren Partikelgröße führt. Der Zusammenhang zwischen Gesamtflussrate und Phasenverhältnis ist damit individuell zu bestimmen.

**Tabelle 6.14: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussratenverhältnissen auf die Kapselbildung**

Probe	Gesamtflussrate [mL/min]	Phasenverhältnis	Dz [nm]	SD [nm]
EC_29	1,1	1:10	126	92
EC_30		1:8	104	65
EC_31		1:6	87	51
EC_32	3,3	1:10	95	57
EC_33		1:8	171	112
EC_34		1:6	141	83

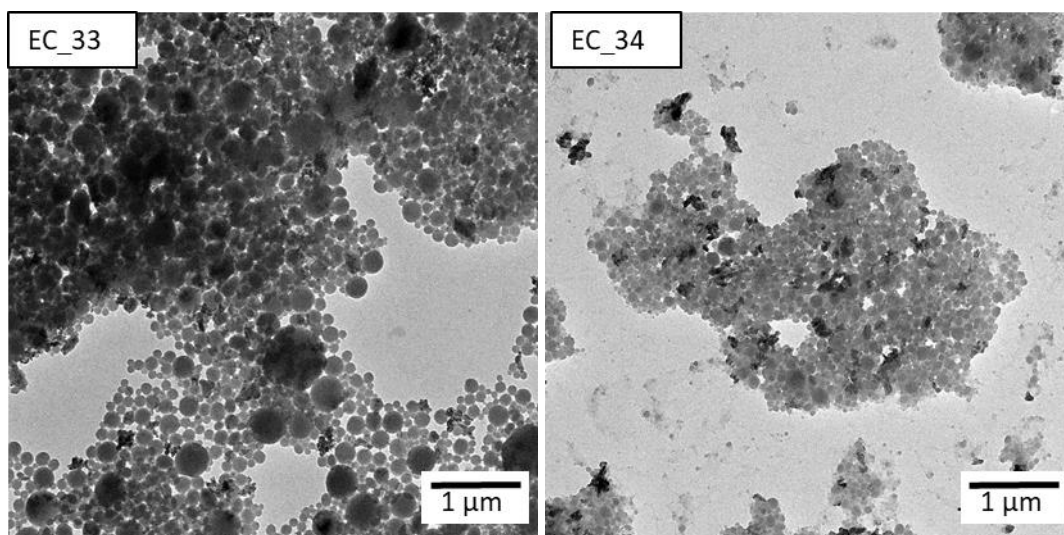
Die Auswahl, welche Flussrate für weiterführende Experimente genutzt werden soll, wird zusätzlich zu den DLS-Daten auf Basis der lichtmikroskopischen Aufnahmen getroffen, die in Abbildung 6.13 dargestellt sind. Die Aufnahmen bei 1,1 mL/min nach dem CPMM (EC\_29 - EC\_31, links) zeigen ganz klar, dass die Emulgierung mit steigendem organischen Anteil schlechter wird und die Tropfen größer werden. Diese Beobachtung lässt sich bei einem Gesamtfluss von 3,3 mL/min (EC\_32 - EC\_34) nicht bestätigen. Hier scheint die Tropfengröße der organischen Phase nach dem CPMM unabhängig vom organischen Anteil zwischen 5 und 100 µm zu variieren. Die Aufnahmen nach der US-Flusszelle (rechts) zeigen in allen Fällen eine homogene Größenverteilung der Tröpfchen und es sind nur vereinzelt größere Tröpfchen nachzuweisen. Letztendlich lässt sich feststellen, dass die Gesamtflussrate zwar einen Größenbereich festlegt, in dem sich die mittlere Partikelgröße bewegt, diese allerdings durch die Zusammensetzung von wässriger und organischer Phase weiter modifiziert werden kann.





**Abbildung 6.13:** Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben EC\_29 - EC\_34 nach dem Mikromischer (links) und nach der US-Zelle (rechts) bei verschiedenen Flussratenverhältnissen und einem Gesamtfluss von 1,1 bzw. 3,3 mL/min

Die TEM-Auswertung wird anhand der Probe mit einem Gesamtfluss von 3,3 mL/min durchgeführt, da hier eine homogenere Größenverteilung festgestellt wurde.



**Abbildung 6.14:** TEM Aufnahmen der EC-Partikel mit verkapseltem HA bei 3,3 mL/min und einem Phasenverhältnis (o/w) von 1:8 (EC\_33) und 1:6 (EC\_34)

Die TEM Aufnahmen in Abbildung 6.14 spiegeln die Größenverteilung der DLS-Daten wieder. Während in Probe A (OW = 1:8) vereinzelt Partikel mit einer Größe von ca. 800 nm und eine ausgeprägte Variation der Partikelgröße beobachtet werden kann, erscheint die Probe B (OW = 1:6) mit einer Partikelgröße von ca.

140 nm deutlich homogener. Der Anteil an verkapseltem Nano-HA kann anhand der TEM Aufnahmen qualitativ erfolgen. Die Aufnahmen in Abbildung 6.14 zeigen die EC-Partikel, die grau erscheinen und das verkapselte Nano-HA, das schwarz innerhalb des EC sichtbar ist. Die überwiegende Anzahl der Partikel zählt zu den EC-Partikeln, die kein verkapseltes Nano-HA enthalten. Dies ist wiederum durch die vielfach höhere Menge an Polymer im Vergleich zum Verkapselungsmaterial zu erklären. Die EC-Partikel liegen in einem Größenbereich zwischen 50 und 800 nm, wobei 90 % der Partikel zwischen 100 und 200 nm liegen. Das Nano-HA der Probe EC\_33 zeigt die Partikel sowohl innerhalb als auch von außen angelagert an die EC-Partikel. Die Partikel können sich aufgrund deren hydrophilen Oberflächeneigenschaften und unzureichender Hydrophobisierung an der Grenzfläche der Tropfen/Partikel anlagern. Die Probe mit dem Phasenverhältnis 1:6 (EC\_34) zeigt das HA ausschließlich innerhalb der EC-Partikel.

Die erfolgreiche Verkapselung des hydrophilen Nano-HA in eine hydrophobe Polymerhülle kann demnach durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen vor allem ein Tensid mit amphiphilen Eigenschaften, das die hydrophile Oberfläche der Partikel benetzt und nach außen hin hydrophobisiert und das Phasenverhältnis zwischen hydrophiler und hydrophober Phase. Bei letzterem ist zu beachten, dass durch die Verringerung der hydrophilen Phase gleichzeitig auch die absolute Menge an Tensid im System verringert wird und weniger Tensid zur Verfügung steht, um die gleiche Oberfläche an hydrophober Phase zu stabilisieren. Dies hat keinen gerichteten Einfluss der mittleren Partikelgröße hin zu größeren oder kleineren Durchmessern gezeigt, könnte aber erklären, warum bei weniger Tensidmenge in der wässrigen Phase weniger HA an der Grenzfläche nachzuweisen ist.

#### 6.2.2.4 Thermogravimetrische Analyse

In den TEM Aufnahmen ist eine erfolgreiche Verkapselung des Nano-HA in die EC Partikel zu erkennen, gleichzeitig sieht man eine Vielzahl an „leeren“ EC-Partikeln und lassen keine quantitative Aussage über das Verhältnis von EC und Nano-HA zu, daher wurden einige Proben mittels Zentrifugation von Agglomeraten getrennt und der Überstand mittels Gefriertrocknung getrocknet. Das Substrat enthält verkapseltes HA und leere EC Partikel. Mittels thermogravimetrischer Analyse kann der Anteil an verbrennbarem organischen Material (EC, Span80) und nicht brennbarem anorganischem Material (HA) bestimmt werden. Die organischen Anteile zeigen Massenverluste der Probe bis max. 600°C [180]. Die übrige Masse ist das zurück gebliebene HA und Reste des Tensides SDS.

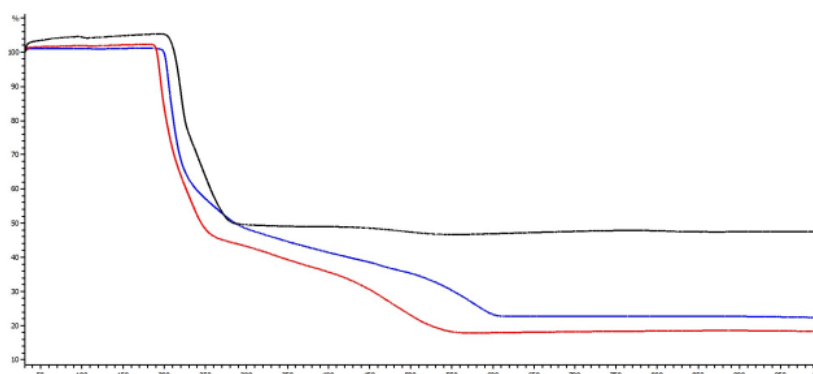
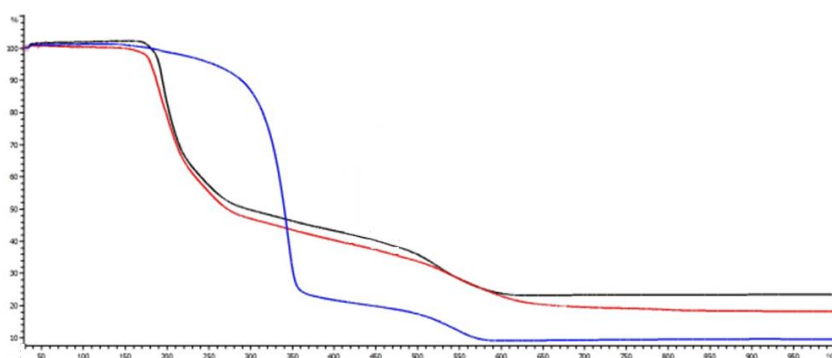


Abbildung 6.15: TGA Kurven der Reinstoffe EC (rot), Nano-HA (schwarz) und EC & Nano-HA gemischt (blau) bei einem Temperaturverlauf von 30 -1000 °C

Abbildung 6.15 zeigt die TGA Kurven der Reinstoffe Nano-HA (schwarz), EC (rot) und einem Gemisch der beiden Reinstoffe (blau). In jeder Kurve lässt sich bei einer Temperatur von 200 – 250 °C ein Masseverlust von ca. 50 % erkennen, der auf adsorbierte Feuchtigkeit aus der Umgebung schließen lässt. Da dieser Abfall gleichermaßen bei organischem als auch bei anorganischem Material auftritt, wird ausgeschlossen, dass es an dieser Stelle bereits zu einer (Verbrennungs-) Reaktion der Probe kommt. Die TGA Kurve zeigt keine weitere Veränderung während der Verbrennung von HA. Die Verbrennung von EC findet bei einer Temperatur zwischen 250 und 550 °C, die Verbrennung von EC in dem Gemisch mit HA findet zwischen 250 und 570°C statt. Für die folgenden Auswertungen wird also festgelegt, dass die Masse, die bei einer Temperatur von ca. 600°C während der Verbrennung bestehen bleibt, den Anteil an reinem HA und Resten von SDS darstellt.



**Abbildung 6.16: TGA Kurven der Proben EC\_02 (blau), EC\_29 (rot) und EC\_32 (schwarz) bei einem Temperaturverlauf von 30 -1000 °C**

Anhand der TGA Kurve in Abbildung 6.16 wird deutlich, dass die Verbrennung der Proben im Batch und im mikrofluidischen System deutliche Unterschiede aufweist. Während der Masseverlust der mikrofluidisch hergestellten Proben identisch zu den Reinstoffen bei einer Temperatur von 200 – 250 °C stattfindet und auf adsorbierte Flüssigkeit der Proben zurückzuführen ist, lässt sich diese Beobachtung bei der im Batch hergestellten Probe nicht bestätigen. Hier findet der gleiche Masseverlust erst bei Temperaturen von ca. 350 °C statt was auf eine stärkere Porosität der Polymermatrix schließend lässt, in die die Feuchtigkeit während des Verkapselungsprozesses bzw. der Lösungsmittelverdampfung eingeschlossen wird. Dies ist vermutlich auf die Dauer der Lösungsmittelverdampfung zurück zu führen, die im Batch Prozess mehrere Stunden unter Ständigem Rühre benötigt und im mikrofluidischen Prozess mittels Fallfilmmikroreaktor sehr schnell abläuft. Durch das schnelle Verdampfen von  $\text{CHCl}_3$  und Ausfallen des Polymers EC bilden sich weniger stark ausgeprägte Poren. Gleichzeitig ist zu erkennen, dass die Probe EC\_02 insgesamt weniger EC und weniger HA enthält als die Vergleichsproben.

Die Probe EC\_02 besteht aus 10 mg Nano-HA und 20 mg Span 80® pro 100 mg EC und die Proben im EC\_29 und EC\_32 aus jeweils 30 mg Nano-HA und 10 mg Span 80® pro 100 mg EC. Daher kann die Verkapselungseffizienz zwischen der Batch Probe und den mikrofluidischen Proben nicht zuverlässig verglichen werden. Die Proben EC\_29 und EC\_32 bestehen jeweils aus der gleich Zusammensetzung und unterscheiden sich ausschließlich in der Gesamtflussrate von 1,1 bzw. 3,3 mL/min. Diese bestehen laut TGA Messungen aus ca. 45 bzw. 50 % EC, wovon 25 bzw. 30 % auf verkapseltes HA entfallen. Dies entspricht Nano-HA Anteilen von 55 wt% (EC\_29) bzw. 60 wt% (EC\_32) im mikrofluidischen System. Hier hat eine höhere Flussrate von

3,3 mL/min bei dem Phasenverhältnis von 1:10 (O/W) zu einem höheren Anteil an Nano-HA in den EC-Partikeln geführt. An dieser Stelle muss der starke Dichteunterschied von EC (1,1 g/cm<sup>3</sup>) und HA (3,3 g/cm<sup>3</sup>) beachtet werden. Obwohl nur ein Bruchteil der EC-Partikeln mit HA gefüllt sind, ist laut TGA die nahezu gleiche Masse an EC und HA vorhanden. Das Volumen der Stoffe ist tatsächlich sehr unterschiedlich, was mit der unterschiedlichen Dichte belegt werden kann.

#### 6.2.2.5 Lösungsmittelverdampfung mittels FFMR

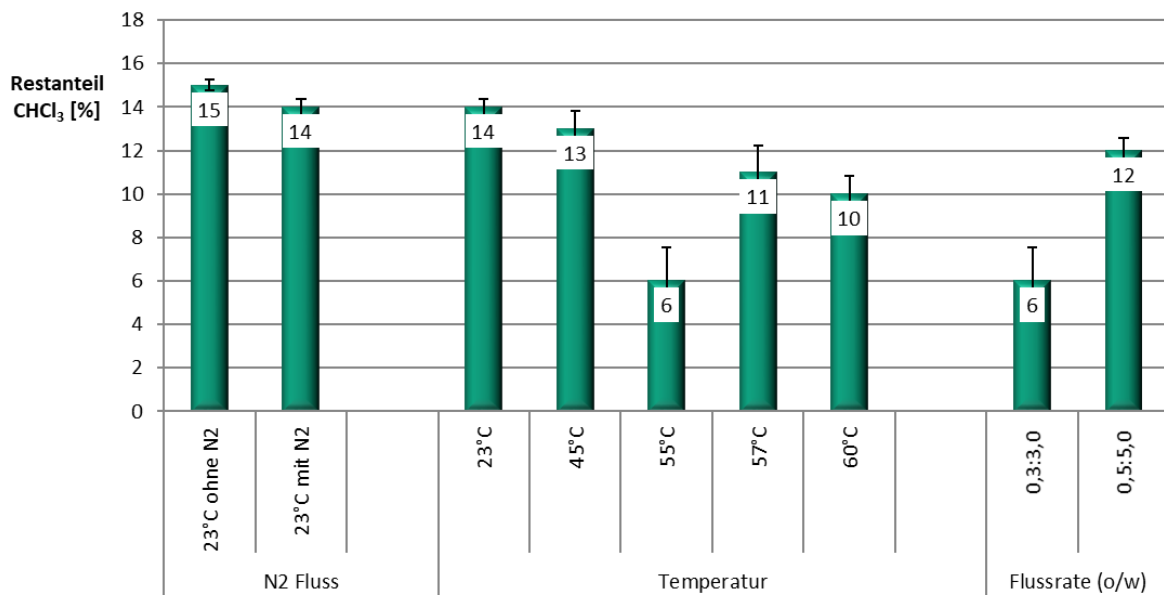
Anhand der bisherigen Experimente zur Verkapselung von HA in EC mittels CPMM und US-Zelle konnte die Machbarkeit der Verkapselung und Optimierung des Systems gezeigt werden. Die bisherige Lösungsmittelverdampfung wurde im Batch durchgeführt. Hier wurde also die emulgierte Probe nach der US-Zelle gesammelt und bei Raumtemperatur über Nacht bei 800 rpm verdampft.

Im Folgenden wird der Fallfilmmikroreaktor (FFMR) in das mikrofluidische System integriert, um die Lösungsmittelverdampfung mittels mikrostrukturierter, beheizter Platte und Stickstoffstrom zu beschleunigen, mit dem Ziel, solide EC-Nanopartikel zu erhalten. Der FFMR wird durch eine kurze Kapillare direkt hinter die US-Zelle geschaltet. Eine genaue Erläuterung des Aufbaus und der Funktionsweise ist in Kapitel 2.4.4 beschrieben, der finale Aufbau des mikrofluidischen Systems ist in Abbildung 6.2 gezeigt.

Die Emulsion wurde wie in den vorherigen Versuchen mit einer Flussrate von 3,3 mL/min gebildet und das Lösungsmittel unter Anwendung verschiedener Parameter mittels FFMR verdampft. Die untersuchten Parameter umfassen den Stickstoffstrom und die Temperatur, abschließend wird die Verdampfung bei verschiedener Flussrate überprüft. Es wurden pro Parameter drei Proben á 10 min gesammelt (33 mL Emulsion) und gravimetrisch bestimmt, welcher Masseanteil im FFMR verdampft wurde. Die Probe bei 23 °C und ohne Stickstoffstrom gilt als Referenz ohne beschleunigte Verdampfung. Tabelle 6.15 und Diagramm 1 zeigt den mittleren Anteil an Lösungsmittel, der nach Verdampfung mittels FFMR bei verschiedenen Parametern in der Emulsion enthalten war.

**Tabelle 6.15: Restlösungsmittelgehalt der Emulsion nach Verdampfung mittels FFMR**

Probe	Flussrate O/W [mL/min]	Temperatur [°C]	Stickstofffluss [l/min]	Restlösungsmittel nach FFMR [%]
EC_35	0,3:3,0	23	0	15
EC_36	0,3:3,0	23	0,3	14
EC_37	0,3:3,0	45	0,3	13
EC_38	0,3:3,0	55	0,3	6
EC_39	0,3:3,0	57	0,3	11
EC_40	0,3:3,0	60	0,3	10
EC_41	0,5:5,0	55	0,3	12



**Diagramm 1: Restlösungsmittelanteil nach verschiedenen Parametern**

Eine erste Messung bei Raumtemperatur und ohne Stickstofffluss ergibt, dass der Gesamtanteil an Lösungsmittel bei 15 % bezogen auf das Gesamtvolumen der Emulsion liegt, was der theoretischen Berechnung des Lösungsmittelanteils entspricht. Der Einsatz von Stickstoff als Trägergas ist notwendig, da der FFMR ein geschlossenes System darstellt, das zwar ein bestimmtes Gasvolumen zulässt, wenn dieses allerdings mit verdampftem Lösungsmittel gesättigt ist, keine weitere Verdampfung erfolgen kann. Daher wird ein Trägergas eingesetzt, das das verdampfte Lösungsmittel kontinuierlich abtransportiert und so eine fortlaufende Verdampfung erlaubt. Anhand der Vergleichsmessung mit und ohne Stickstoff bei Raumtemperatur wird deutlich, dass bereits dieser Parameter ohne zusätzlich erhöhte Temperatur, die Lösungsmittelverdampfung verbessert und der Restanteil um etwa 1 % gesenkt werden konnte.

Um weiterhin eine effiziente Partikelbildung zu erhalten, wird die Verdampfung bei verschiedenen Temperaturen ermittelt. Um eine explosionsartige Verdampfung und somit ein zerstören der Partikel zu verhindern, sollte die Verdampfungstemperatur unterhalb des Siedepunktes von CHCl<sub>3</sub> (61 °C) liegen. Untersucht wurden Temperaturen zwischen 23 °C und 60 °C. Die beste Verdampfung wurde bei 55°C und einem Stickstoffstrom von 0,3 l/h erreicht. Hier wurde ein Restgehalt von 6 % CHCl<sub>3</sub> gemessen, was bezogen auf den gesamten Lösungsmittelanteil einer Verdampfung von 62 % entspricht. Geringere Temperaturen führen zu schlechterer Verdampfung, bei höheren Temperaturen konnte beobachtet werden, dass sich Agglomerate der EC/HA-Partikel bilden und in den mikrostrukturierten Kanälen absetzen. Die Oberfläche der mikrostrukturierten Kanäle besteht aus Edelstahl, welches durch dessen hydrophile Eigenschaften eine Anlagerung des HA begünstigt. Der Stickstoffstrom wurde so gewählt, dass die Fließeigenschaften der Emulsion nicht durch Blasenbildung gestört wurden.

Letztendlich wurden die Parameter zur Verkapselung von HA-Nanopartikeln in EC-Partikel ermittelt. Es wurde eine Prozessoptimierung hinsichtlich der Mikromischerwahl, der Flussraten der beiden Phasen und der Verdampfung mittels FFMR durchgeführt.

### 6.3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Herstellung von Ethylcellulose/Hydroxyapatit Hybridpartikeln mittels Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfung im mikrofluidischen Verfahren untersucht. Um das Nano-HA in dem hydrophoben Polymer zu dispergieren, war es zunächst notwendig, dessen hydrophile Oberfläche durch eine Oberflächenfunktionalisierung zu hydrophobisieren und so eine Affinität zu dem eingesetzten Polymer zu erzielen. Die Tenside Span 80 und Ölsäure haben sich hier als mögliche Kandidaten herauskristallisiert, wobei Span 80 aufgrund seines leicht höheren HLB (4,3) favorisiert wurde.

Im Batch-Verfahren wurde zunächst festgestellt, dass eine möglichst lange Ultraschallzeit bei hoher Ultraschallintensität zu einer homogenen Tropfenverteilung führen, was durch eine Untersuchung verschiedener Gesamtflussraten im mikrofluidischen System bestätigt wurde. Außerdem wurden der Einfluss des Tensidgehaltes und der Scherkräfte untersucht, wodurch festgestellt werden konnte, dass die Emulgierung bei hohem Tensidgehalt (SDS = 10 mM) und höheren Scherkräften verbessert wurde. Dies belegt, dass das System auf der Theorie der Miniemulsion beruht, was laut Definition voraussetzt, dass die Emulsion nicht spontan gebildet wird, sondern durch das Einbringen von hohen Scherkräften hergestellt werden muss.

Im mikrofluidischen Verfahren wurde der Raupenmischer (CPMM) ausgewählt, um eine Makroemulsion der organischen Nano-HA/Span80®/EC/CHCl<sub>3</sub> Phase und der wässrigen SDS Phase herzustellen, da er, im Gegensatz zum SIMM nicht durch das anorganische Nano-HA blockiert wurde. Es wurde, ähnlich zum Batch, festgestellt, dass sich möglichst geringe Flussraten von 1,1 bzw. 3,3 mL/min besonders eignen, um in Kombination mit einer US-Flusszelle homogene Tropfengrößenverteilungen zu generieren und diese wiederum innerhalb einer Gesamtflussrate stark von dem Phasenverhältnis (O/W) abhängt. Letztendlich wurden die Phasenverhältnisse von 1:10 und 1:6 bei einem Gesamtfluss von 3,3 mL/min als optimale Flussraten zur Verkapselung von HA in EC-Nanopartikel festgelegt.

Mittels Lösungsmittelverdampfung durch einen FFMR konnte bei 55 °C und einem Stickstofffluss von 0,3 l/h eine Verdampfung von 62 % CHCl<sub>3</sub> erreicht werden, wodurch bereits formstabile EC/Nano-HA Hybridpartikel ausgefallen sind und der Restlösungsmittelgehalt durch Rühren bei Raumtemperatur verdampfen konnte.

Letztendlich konnte mittels TGA nachgewiesen werden, dass eine Zusammensetzung von 60 wt% Nano-HA und 40 wt% EC nach Abtrennen von Agglomeraten erreicht werden kann.



## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation mit dem Titel *Kontinuierliche Prozessentwicklung für die mikrofluidische Verkapselung von festen, flüssigen und leichtflüchtigen Substanzen als Kernmaterial* beschäftigt sich mit der Herstellung von polymerbasierten, soliden Nanopartikeln und Kern-Schale Nanokapseln über drei verschiedene Prozesse im mikrofluidischen System. Zur Emulgierung wurden verschiedene Mikromischer in Kombination mit einer Ultraschallflusszelle und ein Fallfilmmikroreaktor zur kontinuierlichen Lösungsmittelverdampfung eingesetzt, welche mit Ausnahme der Ultraschallflusszelle jeweils am Fraunhofer IMM (früher Institut für Mikrotechnik Mainz) entwickelt und gefertigt wurden.

Kapitel 4 fokussiert die Verkapselung von gelöstem Natriumchlorid in eine Dextran-basierte Polyurethan Kapsel und basiert auf einer inversen (W/O) Emulsion mit dem technischen Isocyanat Lupranat M20S mit einer mittleren Funktionalität von 2,7 zur Grenzflächenpolykondensation und Ausbildung der Kapselschale. Das mikrofluidische System bestand im Wesentlichen aus einem SIMM-V4 Mikromischer, der mit 15 bzw. 16 Kanälen á 30 x 200 µm und 1,3 mm Auslass das Prinzip der Multilamination ausnutzt, um die wässrige Phase mit Dextran und gelöstem Salz in der organischen Phase mit gelösten Tensid PGPR zu dispergieren. Die anschließende Tropfen-Homogenisierung fand in einer Ultraschalldurchflusszelle der Firma Hielscher Ultrasonics statt, die Dosierung der Vernetzer-Menge wurde über ein 4-Wege Stück und HPLC Pumpen geregelt. Es konnte gezeigt werden, dass das Phasenverhältnis von 1:10 (W/O) optimale Bedingungen liefert, um möglichst kleine Tropfen zu generieren. Zusammen mit einem OH/NCO Verhältnis von 1:2 und einer Reaktionstemperatur von 45 °C wurden Nanokapseln mit einer mittleren Größe von 485 nm ± 110 nm hergestellt, die laut TEM Aufnahmen das gesamte Salz im Kapselinneren einschließen, welches als NaCl-Kristall sichtbar wird. Das Phasenverhältnis nach Zugabe von Lupranat und DBTL betrug 1:14 und entsprach genau dem Mischungsverhältnis, das im Batch-Verfahren angewandt wurde und zu deutlich größeren Kapseln von 725 nm ± 310 nm geführt hat. Hier konnte gezeigt werden, dass unter identischer Probenzusammensetzung das mikrofluidische Verfahren zu deutlich geringeren Kapseldurchmessern und geringerer Größenverteilung führt und dem Batch Verfahren damit eindeutig überlegen ist. In weiteren Versuchsreihen wurde gezeigt, dass das Tensid PGPR mit den eigenen OH-Gruppen in die Reaktion eingehen kann und kovalent in die Kapselschale eingebunden wird und dass eine Erhöhung des OH/NCO Verhältnisses auf 1:3 und mehr zu Quervernetzungen zwischen den einzelnen Kapseln führen kann und so ebenfalls quervernetzte Kapselnetzwerke hergestellt werden können. Eine Erhöhung des Dextran Anteils resultierte in einer gesteigerten Viskosität, was wiederum zu größeren mittleren Kapseldurchmessern und einer ausgeprägten Größenverteilung von 1018 nm ± 968 nm führte. Letztendlich wurden die optimierten Versuchsbedingungen erfolgreich angewendet, um eine gesättigte NaCl-Lösung zu verkapseln (538 nm ± 303 nm), wodurch gezeigt werden konnte, dass der Prozess gegenüber gelösten Verkapselungsstoffen robust anzuwenden ist. Die mittlere Größe der

In Kapitel 5 wurde ein mikrofluidischer Prozess entwickelt, um das essentielle Öl Limonen, ein flüchtiger, organischer Stoff, über Grenzflächenpolyaddition in eine Polyurea bzw. Polyurethan Hülle zu verkapseln. Das Verfahren nutzt das Monomer Hydroxymethylendiamin (HMDA) und das Polymer Hydroxyethylcellulose (HEC) als Grundlage, um zusammen mit den Diisocyanaten TDI und IPDI eine Kapselschale in direkter Emulsion

auszubilden. Das mikrofluidische System bestand aus einem SIMM-V4 Mikromischer, der mit 15 bzw. 16 Kanälen á 30 x 200 µm und 50 µm Auslass ausgestattet war, um die organische Phase mit dem Vernetzer in der wässrigen Phase mit dem Tensid Ligninsulfonat zu dispergieren. Die Tropfenhomogenisierung fand wiederum in einer Ultraschalldurchflusszelle der Firma Hielscher Ultrasonics statt. Das Monomer HMDA wurde über ein T-Stück dosiert, das Polysaccharid war direkt zu Beginn in der wässrigen Phase gelöst. Die Bildung einer Polyurea Kapsel mit HMDA resultierte bei einem Phasenverhältnis von 1:10 (O/W) und NH<sub>2</sub>/NCO von 1:1,5 zu Kapseln mit einer mittleren Größe von 369 nm ± 113 nm. Polyurethan Kapseln auf Basis von HEC, die mit TDI und DBTL quervernetzt wurden, führten zu Kapseln mit einer Größe von 551 nm ± 176 nm und waren damit etwas größer als die Polyurea Kapseln, was auf die Größe der zu vernetzenden Moleküle zurückzuführen war. Das Phasenverhältnis 1:10 (O/W) wurde auch hier als Optimum mit den kleinsten Durchmessern identifiziert. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass die Verwendung des Katalysators zu einer sehr schnellen Reaktion des TDI bereits im Mikromischer führt und diesen blockiert, weshalb es für den dauerhaften Betrieb des Systems ungeeignet ist und weitere Optimierungen ohne diesen durchgeführt wurden. Im Vergleich dazu wurden im Batch Prozess mit TDI, Kapseln mit einer mittleren Größe von 450 nm ± 117 (HMDA) und 603 ± 215 (HEC) erzielt. Die mittlere Kapselgröße nimmt bei gleicher Zusammensetzung im kontinuierlichen Prozess also um ca. 50 nm ab, was die Beobachtung aus Kapitel 4 wiederum bestätigt. Eine optimierte Zusammensetzung der organischen Phase bzgl. des Vernetzer-Gehaltes bildete bei verschiedenen Reaktionstemperaturen letztendlich Kapseln mit einer mittleren Größe von 1300 bis 1800 nm unter Verwendung von TDI und 2200 bis 3000 nm unter Verwendung von IPDI. Bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C konnte die vollständige Reaktion des vorhandenen NCO mittels FT-IR nachgewiesen werden. Die erfolgreiche Verkapselung von Limonen wurde mittels TGA demonstriert.

Die Herstellung von festen Ethylcellulose Nanopartikeln, die Hydroxyapatit Nanopartikel verkapseln, wurde in Kapitel 6 ausführlich betrachtet. Der Prozess beruht auf der Lösungsmittelverdampfung, wodurch das gelöste EC ausfällt und die dispergierten Partikel umschließt. Als geeignetes Mischelement wurde hier der CPMM identifiziert, der trotz der transportierten anorganischen Partikel keine Blockade zeigte und dauerhaft betrieben werden konnte. Zur Hydrophobisierung der Oberfläche der hydrophilen Partikel wurde Span 80 ausgewählt, das im Vergleich zu weiteren organischen Tensiden die besten Stabilisierungseigenschaften für das hydrophile Nano-HA im organischen Medium zeigte und so eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Verkapselung erfüllte. Eine fehlende Stabilisierung resultierte in der Anlagerung des Nano-HA an der Tropfengrenzfläche und der Bildung einer Pickering Emulsion. Die Verweildauer der Emulsion in der US-Zelle kann über die Flussraten gesteuert werden und sinkt von 34 s bei 1,1 mL/min auf 11 s bei 3,3 mL/min. Die resultierende Tropfengröße zeigt allerdings keinen direkten Zusammenhang mit der Ultraschalldauer und sinkt von 126 nm ± 92 nm auf 95 nm ± 57 nm. Die Lösungsmittelverdampfung wurde mittels Fallfilmmikroreaktor durchgeführt wodurch der Lösungsmittelanteil unter Optimierung von Verdampfungstemperatur und Stickstofffluss um 60 % reduziert werden konnte. Die erfolgreiche Verkapselung des Hydroxyapatit wurde mittels TGA Analytik und TEM-Aufnahmen bestätigt. Obwohl die US-Dauer im kontinuierlichen Prozess nur 34 bzw. 11 s beträgt und damit um ein Vielfaches geringer ist im Vergleich den 120 s im Batch Prozess wurden auch hier bei verschiedener Phasenzusammensetzung Partikel mit einer geringeren Größe als im Batch Prozess erzielt (190 nm ± 110 nm).

## 8. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Herausforderung, Nanopartikel im industriellen Maßstab anzuwenden und nachhaltig zu erzeugen sind nur Ausschnitte aus dem aktuellen Forschungsinteresse, das die Bundesregierung über den Aktionsplan Nanotechnologie 2020 adressiert und finanziell unterstützt. Ein Ansatz, diese Ziele zunächst im Labor-Maßstab umzusetzen und so den Weg für das Up Scaling zum industriellen Maßstab zu ebnet ist die Herstellung der Partikel in kontinuierlichen, mikrofluidischen Systemen. Für das Herstellen polymerbasierter Nanopartikel und -kapseln wird oft das Emulsionsverfahren in Kombination mit weiteren Verfahren angewendet. Um einen möglichst großen Bereich an polymeren Kapsel- und Partikelsystemen abzudecken, thematisiert die vorliegende Dissertation drei verschiedene Prozesse, um eine Emulsion im mikrofluidischen System herzustellen, zu homogenisieren und diese im Anschluss zu Partikeln und Kapseln weiter zu verarbeiten.

Der *Caterpillar micro mixer* eignet sich vor allem zur Emulgierung, wenn ungelöste Bestandteile wie solide Nanopartikel transportiert werden sollen. Die gebildete Voremulsion ist, abhängig von den eingesetzten Flussraten, noch polydispers und kann mittels einer Ultraschallzelle weiter verfeinert werden. Der *Slit Interdigital micro mixer* eignet vor allem dann, wenn vollständig gelöste Flüssigkeiten emulgiert werden sollen. Dabei hat sich der kleinere Auslass von 50  $\mu\text{m}$  als sehr effektiv erwiesen, sofern die Lösungen eine niedrige Viskosität besitzen, der größere Auslass emulgiert etwas weniger stark, eignet sich allerdings auch bei Lösungen mit leicht erhöhter Viskosität. Die Prozessführung ist modular aufgebaut, was bedeutet, dass die einzelnen Mikromischer, Pumpen und Reaktoren sehr einfach gegeneinander ausgetauscht und das System so schnell und kostengünstig an neue Prozesse adaptiert werden kann. Die Lösungsmittelverdampfung im Falle der Ethylcellulose Nanopartikel erfolgte mittels Fallfilmmikroreaktor, welcher einen sehr effizienten Vorgang nutzt, das Lösungsmittel zu verdampfen, über ein Trägergas abzutragen und in einer Kühlfalle zu kondensieren, sodass es ggf. wiederverwendet werden kann.

Die verwendeten mikrostrukturierten Bauteile wurden in der bestehenden Literatur eingehend für homogene Mischprozesse und Lösungsmittelverdampfung aus einem homogenen THF/Wasser Gemisch charakterisiert und simuliert. Die Herstellung eines Heterophasensystems (Emulsion) mittels der beschriebenen Mikromischer wird zwar auch seit einigen Jahren am Fraunhofer IMM durchgeführt, allerdings liegen hier noch keine Simulationen vor, die den Einsatz theoretisch betrachten. Bei der Herstellung eines Heterophasensystems aus nicht mischbaren Phasen spielen vor allem die Viskosität, Mischbarkeit und die Grenzflächenspannung eine Rolle, die das simulieren zu einem sehr komplexen Prozess machen und durch bestehende Modelle nicht umsetzbar sind. Ein wichtiger Schritt, um den Einsatz der Mikromischer weiter zu etablieren und für industrielle Zwecke anzuwenden, ist demnach die Simulation der Tropfenbildung innerhalb der verschiedenen Mikromischer.

Wie beschrieben, wurden die Prozesse der vorliegenden Dissertation für den Labormaßstab optimiert. Um den Umsatz von wenigen hundert Milliliter auf mehrere Liter pro Stunde zu steigern, sollten die Vorgänge zum Hochskalieren betrachtet werden. Der CPMM wurde mit einer Kanalweite von 300  $\mu\text{m}$  verwendet, existiert aber bereits mit den Kanalweiten 600  $\mu\text{m}$ , 1200  $\mu\text{m}$  und 2400  $\mu\text{m}$ . Der Mikromischer eignet sich hervorragend

für das klassische Up Scaling, da durch die größeren Strukturen des Mischers eine einfache Erhöhung der Flussraten zu vergleichbaren Ergebnissen führen kann. Dieser Prozess ist für den SIMM so nicht möglich, da eine Vergrößerung der inneren Strukturen zu komplett veränderten Fließeigenschaften führen würde. Für den SIMM bietet sich daher eher ein Numbering Up an, bei dem der baugleiche Mikromischer parallel zueinander geschaltet wird und von separaten Flüssigkeiten gespeist wird. So läuft der immer gleiche Prozess in jedem Mikromischer ab und hat den Vorteil, dass einzelne Mikromischer einfach ausgetauscht werden können ohne den Prozess zu unterbrechen, falls doch eine Blockade auftreten sollte.

Die untersuchten kolloidalen Systeme wurden jeweils als Modellsysteme zur Prozessentwicklung ausgewählt, da sie auf Basis von nachwachsenden Rohstoffen hergestellt wurden. Eine konkrete Anwendung wurde nicht verfolgt, da der Prozess der Partikel- und Kapselherstellung im Vordergrund stehen sollte. Daher sollten in aufbauenden Versuchsreihen die bestehenden Prozesse für gezielte Anwendungen umgesetzt werden und mit Proben aus Batch-Versuchen verglichen werden, um die chemisch/physikalischen Eigenschaften der mikrofluidisch hergestellten Partikel weiter zu evaluieren. So könnten die Polyurethan-/Limonen-Kapseln beispielsweise auf deren Eignung als Insektizid untersucht werden und die Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit verschiedener Vernetzungsgrade bestimmt werden. Der Methodentransfer hin zu anderen Polymeren für Kapselschale und anderen Verkapselungsmaterialien wurde in jedem Kapitel in ersten Schritten untersucht und haben gezeigt, dass die entwickelten Prozesse mit wenigen Optimierungsschritten auf weitere Stoffsysteme übertragbar sind.

Die entwickelten Prozesse der vorliegenden Dissertation bieten damit eine systematische Grundlage für weitere Untersuchungen zur Etablierung der mikrostrukturierten Bauteile im Zusammenhang mit polymeren Nanopartikeln und -kapseln.

## 9. Publikationen

### 9.1 Vorträge

- Modular setups for continuous flow synthesis of polymeric microcapsules;  
**Bacher, L.**; v. Bomhard, S.; Musyanovych, A. bei European student colloid conference. Varna (BGR), 2019
- **Bacher, L.** bei Young Scientists' Workshop, Fraunhofer IMM, Mainz
  - Synthesis and Optimization of stimuli responsive nanocapsules (2016)
  - Continuous Flow Encapsulation by microfluidic devices (2017)
  - Continuous Flow Microencapsulation of solid particles (2018)
  - Continuous Flow Encapsulation of volatile agents (2019)
  - Continuous Flow Microencapsulation of different agents by microfluidic devices (2020)

### 9.2 Fachzeitschriften

- Next Step to application: formulation of next generation multi-compartment microcapsules  
Neumann, C.; **Bacher, L.** Musyanovych, A., Latnikova, A. (in Vorbereitung)
- Continuous formulation of polymer particles with defined morphology  
v. Bomhard, S.; **Bacher, L.**; Ziogas, A.; Maskos, M.; Musyanovych, A. (in Vorbereitung)
- Gelatin-based Capsules through Interfacial Polymerization: Batch and Continuous Flow Synthesis  
**Bacher, L.**; Prof. Maskos, M.; Musyanovych, A. in Journal of chemical engineering and technology 2019 (42)

### 9.3 Poster

- Continuous-flow process for effective encapsulation of lipophilic and hydrophilic agents in polymeric particles;  
**Bacher, L.**; Musyanovych, A.; Maskos, M. bei International Conference on Micro Reaction Technology, IMRET. Karlsruhe, 2018
- Polymeric nanoparticles – modular set-ups for the continuous formation and downstream processing;  
v. Bomhard, S.; Musyanovych, A.; **Bacher, L.**; Schramm, J.; Höbel, P.; Thiermann, R.; Bleul, R.; Löb, P.; Maskos, M. bei International Conference on Micro Reaction Technology, IMRET. Karlsruhe, 2018
- Continuous processes for the formation of various polymeric nanoparticles  
v. Bomhard, S.; Musyanovych, A.; **Bacher, L.**; Schramm, J.; Höbel, P.; Thiermann, R.; Bleul, R.; Löb, P.; Maskos, M. bei Particle Based Materials Symposium. Erlangen, 2018

### 9.4 Filmbeiträge

- Image Film des Fraunhofer IMM (Youtube): [https://www.youtube.com/watch?v=FeAe4M0\\_qwI](https://www.youtube.com/watch?v=FeAe4M0_qwI)



## 10. Anhang

### 10.1 Abkürzungsverzeichnis

**Tabelle 10.1: verwendete Abkürzungen und ihre Bedeutung, alphabetisch geordnet**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CMC	Critical micelle concentration; kritische Mizellbildungskonzentration
CPMM	Caterpillar micro mixer, Raupenmischer
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
DBTL	Dibutylzinnlaurat
Dex	Dextran
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DLVO	DLVO-Theorie benannt nach Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek
Dz	mittlerer Durchmesser
EC	Ethylcellulose
EDA	Ethylendiamin
eV	Elektronenvolt
FFMR	Fallfilmmikroreaktor
FT-IR	Fourier-transformierte Infrarot-Spektroskopie
GFP	green fluorescent protein
GRPR	Gastrin-Releasing Peptide Receptor
HA/ Nano-HA	Nano-Hydroxyapatit
HEC	Hydroxyethylcellulose
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance
HMDA	Hexamethylendiamin
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HPMA	N-(2-hydroxypropyl) Methacrylamid
IPDI	Isophoren Diisocyanat
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KBr	Kaliumbromid
Lim	Limonen
LS	Ligninsulfonat
min	Minute
N <sub>2</sub>	Stickstoff
NCO	funktionelle Isocyanat-Gruppe
NH <sub>2</sub>	funktionelle Aminogruppe
NLC	Nanostructured Lipid Carrier
O/V	Oberflächen/Volumen-Verhältnis
O/W	Öl in Wasser Emulsion
OH	funktionelle Hydroxylgruppe
PCS	Photonenkorrelationsspektroskopie
PDI	Polydispersitätsindex
PET	Positronenemissionstomographie

---

PGPR	Polyglycerin-polyricinoleat
PLA	Polylactid Säure
PLGA	Polylactid-Co-Glykolid Säure
PLLA	Poly-L-lactic Säure
PVA	Polyvinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
Re	Reynoldszahl
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rpm	rounds per minute
SaR	Split and Recombine
SD	Standardabweichung
SDS	Natriumdodecylsulfat
SIMM	Slit interdigital micro mixer, Schlitz Interdigital Mikromischer
SLS	statische Lichtstreuung
TDI	Toluol-2,4-diisocyanat
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TGA	Thermogravimetrische Analyse
THF	Tetrahydrofuran
US	Ultraschall
UV/Vis	Ultraviolettes Licht/ sichtbares Licht
VE-Wasser	Vollentsalztes Wasser
W/O	Wasser in Öl Emulsion
W/O/W	Wasser in Öl in Wasser Emulsion

## 10.2 Ergänzende Daten

Tabelle 10.2: Eigenschaften der BYK-Stabilisatoren, bereitgestellt durch BYK-Chemie GmbH, Wesel

Produkt	Struktureller Aufbau	Haftgruppenart	Säurezahl [mg KOH/g]	Aminzahl [mg KOH/g]
<b>BYK-9076</b>	Sphärisch. Funktionalisierter, hochverzweigter Polyaminkern.	Neutralisiert	38	44
<b>BYK-9077</b>	Sphärisch. Funktionalisierter, hochverzweigter Polyaminkern.	Basisch		48
<b>DISPERBYK-145</b>	Sphärisch. Funktionalisierter, hochverzweigter Polyaminkern.	Neutralisiert	76	71
<b>DISPERBYK-2013</b>	Kammartiges Polymer.	Neutralisiert	8	18
<b>DISPERBYK-2155</b>	Sphärisch. Funktionalisierter, hochverzweigter Polyaminkern.	Basisch		48

## 10.3 Chemikalien &amp; Geräte

Tabelle 10.3: Auflistung aller verwendeter Chemikalien zur Synthese und Analytik der beschriebenen Nanopartikel und Mikroapseln, nach Versuchsreihe sortiert

Chemikalien	Bezeichnung im Text	Hersteller	Spezifikationen
<b>Synthese Nano-Hydroxyapatit</b>			
Kalziumhydroxid	Ca(OH) <sub>2</sub>	Fluka	> 96 %
ortho-Phosphorsäure	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fluka	> 99 %
<b>Ethylcellulose/Hydroxyapatit Nanopartikel</b>			
BYK 9076		BYK-Chemie	Siehe Tabelle 10.2
BYK 9081		BYK-Chemie	Siehe Tabelle 10.2
Chloroform	CHCl <sub>3</sub>	VWR	analytical grade
Disperbyk 145		BYK-Chemie	Siehe Tabelle 10.2
Disperbyk 2013		BYK-Chemie	Siehe Tabelle 10.2
Disperbyk 2155		BYK-Chemie	Siehe Tabelle 10.2
Ethylcellulose	EC	Acros	Mw = 450 g/mol Ethoxylgehalt 48 %
Natriumdodecylsulfat	SDS	Roth/ VWR	
Ölsäure	OE	Fluka	
Span 80		Merck	
Stickstoffgas	N <sub>2</sub>		

Chemikalien	Bezeichnung im Text	Hersteller	Spezifikationen
<b>Dextran/Natriumchlorid Mikrokapseln</b>			
Chloroform	CHCl <sub>3</sub>	VWR	analytical grade
Cyclohexan	CyHex	VWR	analytical grade
Dextran	Dex	Roth	Mw = 500.000 g/mol, für die Biochemie
Dibutylzinnlaurat	DBTL	Aldrich	
Dinatriumhydrogenphosphat	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Roth	wasserfrei, >98%
Lupranat M20S	Lup	BASF	
Natriumchlorid	NaCl	Sigma	
Polyglycerin-Polyricinoleat	PGPR	Danisco	
<b>Polyurethan/Limonen Mikrokapseln</b>			
Dibutylzinnlaurat	DBTL	Aldrich	
Ethylendiamin	EDA	Fluka	> 99,5 %
Hexamethyldiamin	HMDA	Fluka	> 99 %
Hydroxyethylcellulose	HEC	Aldrich	Mw = 90.000 g/mol
Isophorendiisocyanat	IPDI	Alfa Aesar	mixture of isomers, 98%
Toluoldiisocyanat	TDI	Merck	mixture of isomers
Ligninsulfonat	LS	Roth	> 93 %
Limonen	Lim	Alfa Aesar	(R)-(+)-Limonene, 97%
Lupranat M20S	Lup	BASF	
Lupranat MX121/1		BASF	
Natriumdodecylsulfat	SDS	Roth/VWR	
Polyvinylalkohol	PVA	Aldrich	10.000 g/mol
Polyvinylpyrrolidon 10	PVP 10	Sigma Aldrich	10.000 g/mol
Polyvinylpyrrolidon 40	PVP 40	Alfa Aesar	40.000 g/mol
Tubassist		Beitlich GmbH	Polymeric MDI
Voranate 229		Dow Inc.	Polymeric MDI
<b>Sonstige</b>			
Flüssiger Stickstoff			T = -196 °C
Kaliumbromid	KBr	Fluka	for IR spectroscopy

**Tabelle 10.4: Auflistung aller verwendeter elektrischer Geräte zur Synthese und Analytik der beschriebenen Nanopartikel und Mikrokapselfn**

Geräte	Kurz-Bezeichnung	Hersteller	Modell
Beheizbarer Magnetrührer		Heidolph	MR Hei Standard
Ultraschallstab	US-Stab	Branson ultrasonics corporation	Digital sonifier 450
Ultra-Turrax™	UT	IKA	T18B
Vortex		Bioblock Scientific	Top Mix 94500
HPLC Pumpe		Knauer	P4.1S, 10 / 50 mL Edelstahl-Pumpkopf
Spritzenpumpe		Chemxy	Nexus 6000, 50 mL Edelstahl Spritze
Ultraschallflusszelle	US-Flusszelle	Hielscher ultrasound technology	UIS 2 mini
Wasserpumpe (US Kühlung)		Standex-Procon	C022901
Thermostat (FFMR)		Lauda	Eco E4
Dynamische Lichtstreuung	DLS	Microtrac	Nanoflex 180° DLS Size
Transmissionselektronenmikroskop	TEM	Zeiss	Libra 120
Rasterelektronenmikroskop	REM	Zeiss	Leo 1550 VP
Thermogravimetrische Analytik	TGA	Mettler Toledo	TGA/DSC 1 Stare System
Infrarot Spektroskopie	FT-IR	Nicolet	Magna-IR Spectrometer 750
Zentrifuge		Sigma Laborzentrifuge	1-16 K
Gefriertrockner		Christ	Alpha 1-2 LD plus
Feinwaage		Kern	ABJ 320-4NM

## 10.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Heterophasengemische .....	3
Tabelle 2.2: Einteilung des HLB-Systems für nicht ionische Tenside .....	11
Tabelle 2.3: HLB- Gruppennzahlen nach Davies und Rideal (1957, 1963) .....	12
Tabelle 2.4: Relative Reaktivität eines Diisocyanates mit verschiedenen reaktiven Gruppen bei 25°C [47] .....	19
Tabelle 2.5: Flussraten der verschiedenen Mikromischer, um eine gute Mischeffizienz zu erreichen [13, 72] .....	29
Tabelle 4.1: Einfluss von Lupranatmenge und Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung .....	49
Tabelle 4.2: Einfluss eines Katalysators und verschiedener Lupranatmengen auf die Kapselbildung .....	49
Tabelle 4.3: Geräte zum Aufbau einer mikrofluidischen Anlage .....	50
Tabelle 4.4: Einfluss verschiedener Flussraten und Reaktionstemperaturen auf die Kapselbildung .....	51
Tabelle 4.5: Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse (W/O) auf die Kapselbildung .....	52
Tabelle 4.6: Einfluss der Lupranatmenge auf die Kapselbildung .....	52
Tabelle 4.7: Einfluss der Dextranmenge auf die Kapselbildung bei verschiedenen Lupranat-Mengen .....	53
Tabelle 4.8: Einfluss der Salzkonzentration auf die Kapselbildung .....	53
Tabelle 4.9: Herstellung von Polyurethan-Mikrokapseln mit Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> als Kernmaterial .....	54
Tabelle 4.10: DLS Daten zum Einfluss von Lupranatmenge und Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung .....	55
Tabelle 4.11: DLS Daten zum Einfluss eines Katalysators und verschiedener Lupranatmengen auf die Kapselbildung .....	57
Tabelle 4.12: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussraten und Reaktionstemperaturen auf die Kapselbildung bei verschiedener Lupranatmenge .....	61
Tabelle 4.13: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse (W/O) auf die Kapselbildung .....	63
Tabelle 4.14: DLS Daten zum Einfluss der Lupranat-Menge (OH/NCO-Verhältnis) auf die Kapselbildung .....	66
Tabelle 4.15: DLS Daten zum Einfluss des Dextran Gehaltes auf die Kapselbildung bei verschiedenen Flussraten .....	68
Tabelle 4.16: DLS Daten zum Einfluss der Salzkonzentration auf die Kapselbildung .....	70
Tabelle 4.17: DLS Daten zur Herstellung von Polyurethan-Mikrokapseln mit Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> als Kernmaterial .....	71
Tabelle 5.1: Auswahl der geeigneten Tenside und Tensidkonzentrationen .....	75
Tabelle 5.2: Zusammensetzung der organischen Phase zur Untersuchung von Einfluss der Diisocyanatmenge und des Katalysator auf die Kapselbildung .....	76
Tabelle 5.3: Geräte zum Aufbau einer mikrofluidischen Anlage .....	77
Tabelle 5.4: Flussraten zur Auswahl des Mikromischer .....	79
Tabelle 5.5: Einfluss verschiedener Diisocyanatmengen auf die Kapselbildung .....	79
Tabelle 5.6: Einfluss des Monomers EDA auf die Kapselbildung .....	80
Tabelle 5.7: Einfluss des Phasenverhältnisses auf die Kapselbildung mit HEC und TDI/DBTL .....	81
Tabelle 5.8: Parameter zur Herstellung einer Polyurethan-Kapsel aus HEC und TDI/DBTL bei verschiedenen Temperaturen .....	81
Tabelle 5.9: Einfluss des Katalysators auf die Kapselbildung mit HEC und TDI .....	82
Tabelle 5.10: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC und IPDI .....	82
Tabelle 5.11: Einfluss einer reduzierten Diisocyanatmenge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel mit HEC und TDI bzw. IPDI .....	83
Tabelle 5.12: DLS Daten zur Auswahl der geeigneten Tenside und Tensidkonzentrationen unter Verwendung der Diisocyanate TDI und IPDI .....	85
Tabelle 5.13: DLS-Daten zur Untersuchung des Einflusses von Diisocyanatmenge und Katalysator unter Verwendung des Tensides LS .....	89
Tabelle 5.14: DLS Daten zur Auswahl des Mikromischer .....	94
Tabelle 5.15: DLS-Daten zum Einfluss verschiedener Diisocyanatmengen auf die Kapselbildung .....	96
Tabelle 5.16: DLS Daten zum Einfluss des Phasenverhältnisses und der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC .....	99
Tabelle 5.17: DLS Daten zum Einfluss des Katalysators auf die Kapselbildung .....	102
Tabelle 5.18: DLS Daten zum Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Kapselbildung mit HEC und IPDI .....	105
Tabelle 5.19: DLS Daten zum Einfluss einer reduzierten TDI Menge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel .....	108
Tabelle 5.20: DLS Daten zum Einfluss einer reduzierten IPDI Menge zur Bildung einer Polyurethan-Kapsel .....	111
Tabelle 6.1: Zusammensetzung der organischen Phase mit verschiedenen Ko-Stabilisatoren .....	119
Tabelle 6.2: Geräte zum Aufbau der mikrofluidischen Anlage .....	122
Tabelle 6.3: Auswahl an Mikromischer und deren Spezifikationen .....	123
Tabelle 6.4: verwendete Mikromischer-Kombinationen zur Herstellung der Ethylcellulose/ Nano-HA Hybridpartikel .....	124

Tabelle 6.5: Einfluss verschiedener Flussraten auf die Herstellung der Emulsion .....	124
Tabelle 6.6: Einfluss verschiedener Flussratenverhältnisse auf die Kapselbildung .....	125
Tabelle 6.7: Einfluss verschiedener Parameter zur Optimierung der Lösungsmittelverdampfung .....	125
Tabelle 6.8: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Ko-Stabilisatoren in der organischen Phase .....	128
Tabelle 6.9: DLS Daten zum Einfluss der US-Intensität und des FSG der organischen Phase auf die Kapselbildung .....	131
Tabelle 6.10: DLS Daten zum Einfluss des Tensidgehaltes der wässrigen Phase auf die Kapselbildung .....	134
Tabelle 6.11: DLS Daten zum Einfluss der Emulgieren mittels Ultra-Turrax™ auf die Kapselbildung .....	134
Tabelle 6.12: DLS Daten zum Einfluss der Gesamtflussraten auf die Kapselbildung .....	142
Tabelle 6.13: Verweilzeiten in der Ultraschallflusszelle .....	142
Tabelle 6.14: DLS Daten zum Einfluss verschiedener Flussratenverhältnissen auf die Kapselbildung .....	144
Tabelle 6.15: Restlösungsmittelgehalt der Emulsion nach Verdampfung mittels FFMR .....	149
Tabelle 10.1: verwendete Abkürzungen und ihre Bedeutung, alphabetisch geordnet .....	159
Tabelle 10.2: Eigenschaften der BYK-Stabilisatoren, bereitgestellt durch BYK-Chemie GmbH, Wesel .....	161
Tabelle 10.3: Auflistung aller verwendeter Chemikalien zur Synthese und Analytik der beschriebenen Nanopartikel und Mikrokapseln, nach Versuchsreihe sortiert .....	161
Tabelle 10.4: Auflistung aller verwendeter elektrischer Geräte zur Synthese und Analytik der beschriebenen Nanopartikel und Mikrokapseln .....	163

## 10.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: A – Verlauf der Ionenkonzentration und des Partikelpotentials mit zunehmendem Abstand der Lösung vom Nanopartikel; B – Verlauf der Ionenkonzentration in wässriger Lösung um einen geladenen Partikel .....	5
Abbildung 2.2: Wechselwirkung der attraktiven und repulsiven Kräfte nach der DLVO Theorie .....	7
Abbildung 2.3: verschiedene Arten der Partikelinstabilitäten in Lösung .....	8
Abbildung 2.4: Strukturformeln von SDS und CTAB als Beispiele für ionische Tenside .....	10
Abbildung 2.5: verschiedene Möglichkeiten zur Bestimmung des CMC über die graphische Auftragung der Messwerte [15, 16] .....	10
Abbildung 2.6: Strukturformeln von Span® 80 und Tween® 20 als Beispiele für nicht ionische Tenside .....	12
Abbildung 2.7: verschiedene Möglichkeiten zur Anlagerung polymerer, nicht ionischer Tenside an eine Tropfenoberfläche, dargestellt nach Tadros, 2009 [26] .....	13
Abbildung 2.8: Veränderung des Oberflächen-/Volumenverhältnis bei konstantem Volumen und Vergrößerung der Oberfläche .....	15
Abbildung 2.9: Prinzipien der Hochdruckhomogenisierung (A), des Ultra-Turrax™ (B) und der Ultraschallhomogenisierung (C) [37] .....	16
Abbildung 2.10: Schema der Emulgierung/ Lösungsmittelverdampfung .....	17
Abbildung 2.11: Polykondensation & Polyaddition als Reaktionen der Grenzflächenpolymerisation .....	18
Abbildung 2.12: Schema der Emulgierung/ Grenzflächenpolymerisation in direkter Emulsion .....	19
Abbildung 2.13: Schema der Emulgierung/ Grenzflächenpolymerisation in inverser Emulsion .....	20
Abbildung 2.14: Chemische Strukturen häufig verwendeter Diisocyanate .....	21
Abbildung 2.15: Vorteile der Mikroreaktionstechnik .....	22
Abbildung 2.16: Aufbau und Prinzip eines SaR Mikromischer; A: Foto des Mischergehäuses aus Edelstahl, B & C Funktionsprinzip des Mikromischer .....	25
Abbildung 2.17: Aufbau und Prinzip eines SIMM Mikromischer; A: Foto des Mischergehäuses aus Edelstahl, B: Foto des Inlays mit der Mischstruktur, C: Funktionsprinzip .....	27
Abbildung 2.18: Probenauslass des SIMM Mikromischer mit modifiziertem Durchmesser (50 µm) und Standard Auslass (1,3 mm) .....	27
Abbildung 2.19: Aufbau und Prinzip einer Ultraschalldurchflusszelle .....	31
Abbildung 2.20: Aufbau und Prinzip des Fallfilmmikroreaktors (FFMR) .....	32
Abbildung 2.21: Tropfenbildung im mikrofluidischen System .....	35
Abbildung 2.22: Schematische Darstellung der Partikelarten Mizelle, Liposom, Nanosphäre und Nanokapsel .....	38
Abbildung 2.23: Detailbetrachtung einer Nanokapsel mit elektrostatischer bzw. sterischer Stabilisierung und verschiedenen Möglichkeiten der Funktionalisierung und Verkapselung .....	39
Abbildung 2.24: Übersicht der Vorteile von Mikro- und Nanopartikeln und -kapseln im biomedizinischen Bereich .....	40

Abbildung 3.1: Schema einer DLS-Messung (A) und Änderung der Streulichtintensität bei kleinen und großen kolloidalen Partikeln mit resultierender Autokorrelationsfunktion (B) .....	41
Abbildung 3.2: Aufbau und Strahlengang im TEM (links) und REM (rechts).....	44
Abbildung 3.3: Aufbau der Heizkammer der Thermogravimetrie.....	46
Abbildung 4.1: Strukturformel von Dextran .....	47
Abbildung 4.2: Flow Chart zur Synthese von quervernetzten Polyurethan-Mikrokapseln mit wässrigem Kern .....	50
Abbildung 4.3: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 20 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat bei 23°C bzw. 45°C .....	57
Abbildung 4.4: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat ohne Katalysator und mit DBTL als Katalysator .....	59
Abbildung 4.5: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit wässrigem Kern.....	60
Abbildung 4.6: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran und verschiedenen Mengen an Lupranat nach Reaktion bei 23 und 45 °C.....	63
Abbildung 4.7: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran bei verschiedener Verdünnungsstufe (W/O).....	65
Abbildung 4.8: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 100 mg Dextran mit verschiedenem OH/NCO-Anteil.....	67
Abbildung 4.9: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 200 mg NaCl/ 200 mg Dextran mit verschiedenem OH/NCO-Anteil.....	69
Abbildung 4.10: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit 300 bzw. 465 mg NaCl/ 200 mg Dextran .....	70
Abbildung 4.11: TEM Aufnahmen der quervernetzten Dextran-Kapseln mit Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> als Verkapselungsmaterial.....	71
Abbildung 5.1: Strukturformeln von D-Limonen als Kernmaterial und HEC bzw. HMDA als Schalenmaterial	73
Abbildung 5.2: Flow Chart für die Verkapselung von Limonen in eine Polyurea-Hülle. Für die Polyurethan-Hülle wird keine 2. HPLC (Monomer-Lösung) und kein 4-Wege Mischer benötigt.....	77
Abbildung 5.3: Löslichkeit verschiedener Diisocyanate in Limonen .....	84
Abbildung 5.4: TEM-Aufnahmen der Proben Lim_01, Lim_04, und Lim_05 unter Verwendung von IPDI.....	86
Abbildung 5.5: TEM-Aufnahmen der Proben Lim_06 – 09 unter Verwendung von TDI .....	87
Abbildung 5.6: REM Aufnahmen der Proben Lim_04 (IPDI, PVA), Lim_06 (TDI, PVA) Lim_05 (IPDI, LS), Lim_08 (TDI, LS) .....	88
Abbildung 5.7: TEM Aufnahmen der Proben Lim_10 - Lim_14 unter Verwendung von TDI und ggf. DBTL...	90
Abbildung 5.8: TEM (links) und REM (rechts) Aufnahme der Kapselbildung mit TDI ohne zusätzliches Polymer .....	91
Abbildung 5.9: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurea-Kapseln mit einem organischen Kern aus Limonen .....	92
Abbildung 5.10: Foto der Anlage zur Herstellung von Polyurethan-Kapseln mit einem organischen Kern aus Limonen .....	93
Abbildung 5.11: TEM Aufnahmen der Proben Lim_17 – 19 bei verschiedener Flussraten unter Verwendung von TDI und HMDA .....	95
Abbildung 5.12: TEM Aufnahmen der Proben Lim_20–23 mit erhöhtem NCO-Gehalt mit TDI und HMDA .	97
Abbildung 5.13: TEM Aufnahmen der Proben Lim_24 und Lim_25 mit erhöhtem organischen Anteil mit TDI und HMDA .....	98
Abbildung 5.14: TEM Aufnahmen der Proben Lim_26 und Lim_27 mit EDA und HMDA als Kapselmaterial und TDI .....	98
Abbildung 5.15: TEM Aufnahmen der Proben Lim_28 bis Lim_32 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln unter Verwendung verschiedener Phasenverhältnisse und Vernetzer-Mengen mit HEC und TDI/DBTL.	101
Abbildung 5.16: TEM Aufnahmen der Proben Lim_33 bis Lim_36 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und mit nachträglicher Zugabe von DBTL (Lim_36) mit HEC und TDI .....	103
Abbildung 5.17: FT-IR Spektren der Polyurethan-Kapseln mit TDI bei verschiedenen Temperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim_33 – Lim_35).....	104
Abbildung 5.18: TEM Aufnahmen der Proben Lim_37 bis Lim_39 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln mit HEC und IPDI.....	106
Abbildung 5.19: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit IPDI bei verschiedenen Temperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim_37 – Lim_39).....	106

Abbildung 5.20: TEM Aufnahmen der Proben Lim_40 bis Lim_42 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln mit HEC und verringertem TDI Gehalt.....	108
Abbildung 5.21: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem TDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim_40 – Lim_41) .....	109
Abbildung 5.22: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem TDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 48 Stunden Reaktionszeit (Lim_40 – Lim_41) .....	109
Abbildung 5.23: TGA Kurven der Proben Lim_40 - Lim_42 im Temperaturbereich zwischen 30 und 1000 °C .....	110
Abbildung 5.24: TEM-Aufnahmen der Proben Lim_43 bis Lim_45 zur Bildung von Polyurethan-Mikrokapseln mit HEC und verringertem IPDI Gehalt .....	112
Abbildung 5.25: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem IPDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 4 Stunden Reaktionszeit (Lim_42 – Lim_45) .....	113
Abbildung 5.26: FT-IR Spektren der Polyurethan Kapseln mit reduziertem IPDI Gehalt bei verschiedenen Reaktionstemperaturen nach 48 Stunden Reaktionszeit (Lim_42 – Lim_45) .....	114
Abbildung 5.27: TGA Kurven der Proben Lim_43 - Lim_45 im Temperaturbereich zwischen 30 und 1000 °C .....	114
Abbildung 6.1 Strukturformel von Cellulose (links) und Ethylcellulose (rechts) .....	117
Abbildung 6.2: Flow Chart zur mikrofluidischen Verkapselung von HA in EC-Nanopartikel .....	122
Abbildung 6.3 TEM Aufnahmen von Nano-HA nach Synthese und Reinigung .....	127
Abbildung 6.4: Darstellung der mittleren Partikelgrößen (Dz) und der Standardabweichung der hergestellten EC-Partikel.....	128
Abbildung 6.5: TEM Aufnahmen ausgewählter EC Partikel mit verkapseltem HA unter Anwendung verschiedener Ko-Stabilisatoren .....	130
Abbildung 6.6: Strukturformeln der Tenside Span 80® (links) und Ölsäure (rechts) .....	130
Abbildung 6.7: TEM Aufnahmen der Proben EC_12 und EC_13 mit erhöhtem EC/HA Anteil bei verschiedener US-Intensität.....	132
Abbildung 6.8: Foto der Anlage zur Herstellung von EC/ Nano-HA Hybridpartikeln.....	136
Abbildung 6.9: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Probe EC_22 nach einem CPMM (links) und nach einem CPMM mit US-Zelle (mitte). Die gesammelte Emulsion zeigt keine Phasentrennung nach 24 Stunden (rechts). .....	138
Abbildung 6.10: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Probe EC_23 nach zwei CPMM in Reihe (links) und nach zwei CPMM mit US-Zelle (mitte). Die gesammelte Emulsion zeigt keine Phasentrennung nach 24 Stunden (rechts). .....	138
Abbildung 6.11: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben EC_24 – EC_28 nach dem Mikromischer (links) und nach der US-Zelle (rechts) unter Verwendung verschiedener Flussraten;.....	141
Abbildung 6.12: TEM Aufnahmen der Proben EC_25 und EC_26 mit verkapseltem HA bei 1,1 mL/min und 3,3 mL/min .....	143
Abbildung 6.13: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben EC_29 - EC_34 nach dem Mikromischer (links) und nach der US-Zelle (rechts) bei verschiedenen Flussratenverhältnissen und einem Gesamtfluss von 1,1 bzw. 3,3 mL/min.....	146
Abbildung 6.14: TEM Aufnahmen der EC-Partikel mit verkapseltem HA bei 3,3 mL/min und einem Phasenverhältnis (o/w) von 1:8 (EC_33) und 1:6 (EC_34) .....	146
Abbildung 6.15: TGA Kurven der Reinstoffe EC (rot), Nano-HA (schwarz) und EC & Nano-HA gemischt (blau) bei einem Temperaturverlauf von 30 -1000 °C .....	147
Abbildung 6.16: TGA Kurven der Proben EC_02 (blau), EC_29 (rot) und EC_32 (schwarz) bei einem Temperaturverlauf von 30 -1000 °C .....	148

## 11. Literaturverzeichnis

- 1 BMBF Projekte zum Thema Nanopartikel. <https://www.nanopartikel.info/projekte> (1 July 2020, 13;45).
- 2 Bundesministerium für Bildung und Forschung (2016) Aktionsplan -Nanotechnologie 2020.
- 3 Nič, M., Jiráť, J., Košata, B., Jenkins, A., McNaught, A. (eds) (2009) *IUPAC Compendium of Chemical Terminology: emulsion*, IUPAC, Research Triangle Park, NC.
- 4 Landfester, K. (2009) Miniemulsion polymerization and the structure of polymer and hybrid nanoparticles. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **48** (25), 4488–4507.
- 5 Weiss, C.K. and Landfester, K. (2011) Miniemulsion Polymerization as a Means to Encapsulate Organic and Inorganic Materials, in *Hybrid Latex Particles: Preparation with (Mini)emulsion Polymerization*, 2010th edn (eds A.M. Herk and S.A.F. Bon), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 185–236.
- 6 Slomkowski, S., Alemán, J.V., Gilbert, R.G., Hess, M., Horie, K., Jones, R.G., Kubisa, P., Meisel, I., Mormann, W., Penczek, S., Stepto, R.F.T. (2011) Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry*, **83** (12), 2229–2259.
- 7 Keck, C. (2016) Pharmazeutische Nanotechnologie. HS Kaiserslautern. Skript.
- 8 Polte, J. (2015) Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles – a new perspective. *CrystEngComm*, **17** (36), 6809–6830.
- 9 Landfester, K., Willert, M., Antonietti, M. (2000) Preparation of Polymer Particles in Nonaqueous Direct and Inverse Miniemulsions. *Macromolecules*, **33** (7), 2370–2376.
- 10 Landfester, K. (2001) The Generation of Nanoparticles in Miniemulsions. *Advanced Materials*, **13** (10), 765–768.
- 11 Tadros, T.F. (ed) (2016) *Nanodispersions*, De Gruyter, Berlin, Boston.
- 12 Crespy, D. and Landfester, K. (2009) Synthesis of polyvinylpyrrolidone/silver nanoparticles hybrid latex in non-aqueous miniemulsion at high temperature. *Polymer*, **50** (7), 1616–1620.
- 13 Domingues, A., Fernandez, A., Gonzalez, N., Iglesias, E., Montenegro, L. (1997) Determination of Critical Micelle Concentration of Some Surfactants by Three Techniques. *Journal of Chemical Education* (10), 1227–1231.
- 14 Songolzadeh, R. and Moghadasi, J. (2017) Stabilizing silica nanoparticles in high saline water by using ionic surfactants for wettability alteration application. *Colloid Polym Sci*, **295** (1), 145–155.
- 15 Lombardo, D., Kiselev, M.A., Magazù, S., Calandra, P. (2015) Amphiphiles Self-Assembly: Basic Concepts and Future Perspectives of Supramolecular Approaches. *Advances in Condensed Matter Physics*, **2015** (11), 1–22.
- 16 Salama, S.F.M. (2017) Determination of critical micelle concentration of some surfactants by absorbance and fluorescence spectrophotometry. Al-Azhar University-Gaza. Masterthesis.
- 17 *ICI Americas Inc* (1976) The HLB system: a time saving guide to emulsifier selection.
- 18 Lagaly, G., Schulz, O., Zimehl, R. (eds) (1997) *Dispersionen und Emulsionen: Eine Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich der Tonminerale*, Steinkopff, Heidelberg.
- 19 Griffin, W.C. (1949) Classification of Surface-active agents by HLB. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **1** (5), 311–326.
- 20 Davies, J.T. A quantitative kinetic theory of emulsion type I.: Physical chemistry of the emulsifying agent, in *Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interfaces. Proceedings of 2nd International Congress Surface Activity*, pp. 426–438.
- 21 Davies, J.T. and Rideal, E.K. Interfacial Phenomena, in *Academic Press*, pp. 343–450.
- 22 Lin, I.J. (1972) Hydrophile-lipophile balance (hlb) of fluorocarbon surfactants and its relation to the critical micelle concentration (cmc). *The journal of physical chemistry*, **76** (14), 2019–2023.
- 23 Heusch, R. (1970) Eine experimentelle Methode zur Bestimmung des HLB-Wertes von Tensiden. *Colloid Polym Sci*, **236** (1), 31–38.

- 24 Rosa, G.D., Iommelli, R., La Rotonda, M.I., Miro, A., Quaglia, F. (2000) Influence of the co-encapsulation of different non-ionic surfactants on the properties of PLGA insulin-loaded microspheres. *Journal of Controlled Release*, **69** (2), 283–295.
- 25 butterfield, a. (2010) Span and Tween (24 August 2018).
- 26 Tadros, T. (2009) Polymeric surfactants in disperse systems. *Advances in colloid and interface science*, **147-148**, 281–299.
- 27 Du Monégier Sorbier, Q., Aimable, A., Pagnoux, C. (2015) Influence of the electrostatic interactions in a Pickering emulsion polymerization for the synthesis of silica-polystyrene hybrid nanoparticles. *Journal of colloid and interface science*, **448**, 306–314.
- 28 Zhang, M., Wang, A.-J., Li, J.-M., Song, N., Song, Y., He, R. (2017) Factors influencing the stability and type of hydroxyapatite stabilized Pickering emulsion. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, **70** (Pt 1), 396–404.
- 29 Ruiz-Rodriguez, P.E., Meshulam, D., Lesmes, U. (2014) Characterization of Pickering O/W Emulsions Stabilized by Silica Nanoparticles and Their Responsiveness to In vitro Digestion Conditions. *Food Biophysics*, **9** (4), 406–415.
- 30 Haas, K.-H. and Tovar, G. (eds) (2018) *Angewandte Nanotechnologie: Beispiele aus der Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie*, Fraunhofer Verlag, Stuttgart.
- 31 Bui, T.Q., Ton, S.N.-C., Duong, A.T., Tran, H.T. (2018) Size-dependent magnetic responsiveness of magnetite nanoparticles synthesised by co-precipitation and solvothermal methods. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, **3** (1), 107–112.
- 32 J. Ugelstad, H. Flogstad, F.K. Hansen, T. Ellingsen (1973) Studies on the emulsion polymerization of vinyl chloride by seed polymerization. *J. Polymer. Sci.* (42), 473–485.
- 33 Asua, J.M. (2004) Emulsion polymerization: From fundamental mechanisms to process developments. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **42** (5), 1025–1041.
- 34 Schork, F.J., Luo, Y., Smulders, W., Russum, J.P., Butté, A., Fontenot, K. (2005) Miniemulsion Polymerization, in *Polymer particles* (eds M. Ökubo and A. Butté), Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 129–255.
- 35 Freudig, B., Tesch, S., Schubert, H. (2003) Production of Emulsions in High-Pressure Homogenizers – Part II: Influence of Cavitation on Droplet Breakup. *Eng. Life Sci.*, **3** (6), 266–270.
- 36 Zanetti-Ramos, B.G., Lemos-Senna, E., Soldi, V., Borsali, R., Cloutet, E., Cramail, H. (2006) Polyurethane nanoparticles from a natural polyol via miniemulsion technique. *Polymer*, **47** (24), 8080–8087.
- 37 emulsifyingmixer.com Emulsifying techniques: How to Decide Whether a High Pressure Homogenizer or a High Shear Mixer is Your Best Option? <http://www.emulsifyingmixer.com/blog/high-pressure-homogenizer-vs-high-shear-mixer/> (21 August 2018).
- 38 Gaikwad, S.G. and Pandit, A.B. (2008) Ultrasound emulsification: Effect of ultrasonic and physicochemical properties on dispersed phase volume and droplet size. *Ultrasonics sonochemistry*, **15** (4), 554–563.
- 39 Wang, Y., Li, P., Truong-Dinh Tran, T., Zhang, J., Kong, L. (2016) Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, **6** (2).
- 40 Le Hoa, T.M., Chi, N.T., Le Nguyen, H., Chien, D.M. (2011) Preparation and characterisation of nanoparticles containing ketoprofen and acrylic polymers prepared by emulsion solvent evaporation method. *Journal of Experimental Nanoscience*, **7** (2), 189–197.
- 41 Vysloužil, J., Doležel, P., Kejdušová, M., Mašková, E., Mašek, J., Lukáč, R., Košťál, V., Vetchý, D., Dvořáčková, K. (2014) Influence of different formulations and process parameters during the preparation of drug-loaded PLGA microspheres evaluated by multivariate data analysis. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, **64** (4), 403–417.
- 42 Freytag, T., Dashevsky, A., Tillman, L., Hardee, G.E., Bodmeier, R. (2000) Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide-containing biodegradable microspheres. *Journal of Controlled Release*, **69** (1), 197–207.

- 43 Urban, M., Musyanovych, A., Landfester, K. (2009) Fluorescent Superparamagnetic Polylactide Nanoparticles by Combination of Miniemulsion and Emulsion/Solvent Evaporation Techniques. *Macromol. Chem. Phys.*, **210** (11), 961–970.
- 44 Chung, T.-W., Huang, Y.-Y., Liu, Y.-Z. (2001) Effects of the rate of solvent evaporation on the characteristics of drug loaded PLLA and PDLLA microspheres. *International journal of pharmaceutics*, **212** (2), 161–169.
- 45 Torini, L., Argillier, J.F., Zydowicz, N. (2005) Interfacial Polycondensation Encapsulation in Miniemulsion. *Macromolecules*, **38** (8), 3225–3236.
- 46 Rosenbauer, E.-M., Landfester, K., Musyanovych, A. (2009) Surface-active monomer as a stabilizer for polyurea nanocapsules synthesized via interfacial polyaddition in inverse miniemulsion. *Langmuir*, **25** (20), 12084–12091.
- 47 Sonnenschein, M.F. (ed) (2015) *Polyurethanes: Science, technology, markets, and trends*, Wiley, Hoboken, New Jersey.
- 48 Perignon, C., Ongmayeb, G., Neufeld, R., Frere, Y., Poncelet, D. (2015) Microencapsulation by interfacial polymerisation: membrane formation and structure. *Journal of microencapsulation*, **32** (1), 1–15.
- 49 Sharmin, E. and Zafar, F. (2012) Polyurethane: An Introduction, in *Seed Oil Based Polyurethanes: An Insight* (eds E. Sharmin, F. Zafar, S. Ahmad), INTECH Open Access Publisher, pp. 3–16.
- 50 Eurocoat (ed) (2002) *New Advances in Polymeric MDI Variants*. Eurocoat, Barcelona, Spain.
- 51 Bilati, U., Allémann, E., Doelker, E. (2005) Nanoprecipitation Versus Emulsion-based Techniques for the Encapsulation of Proteins Into Biodegradable Nanoparticles and Process-related Stability Issues. *AAPS PharmSciTech*, **4** (6), 594–604.
- 52 Martínez Rivas, C.J., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., Greige-Gerges, H., Nazari, Q.A., Galindo Rodríguez, S.A., Román, R.Á., Fessi, H., Elaissari, A. (2017) Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, **532** (1), 66–81.
- 53 Crespy, D. and Landfester, K. (2010) Miniemulsion polymerization as a versatile tool for the synthesis of functionalized polymers. *Beilstein journal of organic chemistry*, **6**, 1132–1148.
- 54 Fanelli, F., Parisi, G., Degennaro, L., Luisi, R. (2017) Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. *Beilstein journal of organic chemistry*, **13**, 520–542.
- 55 Rotta, J. (1956) Experimenteller Beitrag zur Entstehung turbulenter Strömung im Rohr. *Ing. arch*, **24** (4), 258–281.
- 56 Peng, X.F., Peterson, G.P., Wang, B.X. (eds) (1994) *Heat transfer characteristics of water flowing through microchannels: Giovanni Geller with Jon W. Thompson*, Routledge; Macat, London.
- 57 Madhavan, S. and Kemmerling, E.M.C. (2018) The effect of inlet and outlet boundary conditions in image-based CFD modeling of aortic flow. *Biomedical engineering online*, **17** (1), 66.
- 58 Kleemann, A. (2003) Microreaction technology. *Innovations in pharmaceutical technology*.
- 59 Tonhauser, C., Natalello, A., Löwe, H., Frey, H. (2012) Microflow Technology in Polymer Synthesis. *Macromolecules*, **45** (24), 9551–9570.
- 60 Schönfeld, F., Hessel, V., Hofmann, C. (2004) An optimised split-and-recombine micro-mixer with uniform chaotic mixing. *Lab Chip*, **4** (1), 65–69.
- 61 Kulkarni, A.A., Kalyani, V.S., Joshi, R.A., Joshi, R.R. (2009) Continuous Flow Nitration of Benzaldehyde. *Org. Process Res. Dev.*, **13** (5), 999–1002.
- 62 Baki, A., Löwa, N., Thiermann, R., Bantz, C., Maskos, M., Wiekhorst, F., Bleul, R. (2017) Continuous synthesis of single core iron oxide nanoparticles for MPI tracer development. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, **3** (1).
- 63 Bleul, R., Thiermann, R., Marten, G.U., House, M.J., St Pierre, T.G., Häfeli, U.O., Maskos, M. (2013) Continuously manufactured magnetic polymersomes—a versatile tool (not only) for targeted cancer therapy. *Nanoscale*, **5** (23), 11385–11393.
- 64 SPROGIES, T., Köhler, J., Groß, G. (2008) Evaluation of static micromixers for flow-through extraction by emulsification. *Chemical Engineering Journal*, **135**, 199–202.

- 65 Rosenfeld, C., Serra, C., Brochon, C., Hadziioannou, G. (2008) Influence of micromixer characteristics on polydispersity index of block copolymers synthesized in continuous flow microreactors. *Lab Chip*, **8** (10), 1682.
- 66 Ehrfeld, W., Golbig, K., Hessel, V., Löwe, H., Richter, T. (1999) Characterization of Mixing in Micromixers by a Test Reaction: Single Mixing Units and Mixer Arrays. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **38** (3), 1075–1082.
- 67 Gutierrez, L., Gomez, L., Irusta, S., Arruebo, M., Santamaria, J. (2011) Comparative study of the synthesis of silica nanoparticles in micromixer–microreactor and batch reactor systems. *Chemical Engineering Journal*, **171** (2), 674–683.
- 68 Thiermann, R., Mueller, W., Montesinos-Castellanos, A., Metzke, D., Löb, P., Hessel, V., Maskos, M. (2012) Size controlled polymersomes by continuous self-assembly in micromixers. *Polymer*, **53** (11), 2205–2210.
- 69 Bacher, L., Maskos, M., Musyanovych, A. (2019) Gelatin-Based Capsules through Interfacial Polymerization: Batch and Continuous Flow Synthesis. *Chem. Eng. Technol.*, **3** (6), 3537.
- 70 Ziegenbalg, D., Kompter, C., Schönfeld, F., Kralisch, D. (2012) Evaluation of different micromixers by CFD simulations for the anionic polymerisation of styrene. *Green Processing and Synthesis*, **1** (2).
- 71 Kralisch, D. (2009) *Anionic polymerisation of styrene to polymeric organic semiconductors in a microreactor*, Osnabrück.
- 72 Wolter, S. (2009) *IMM Katalog: chemical micro process technology made by imm*, Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz.
- 73 Freitas, S., Hielscher, G., Merkle, H.P., Gander, B. (2006) Continuous contact- and contamination-free ultrasonic emulsification—a useful tool for pharmaceutical development and production. *Ultrasonics sonochemistry*, **13** (1), 76–85.
- 74 Freitas, S., Rudolf, B., Merkle, H.P., Gander, B. (2005) Flow-through ultrasonic emulsification combined with static micromixing for aseptic production of microspheres by solvent extraction. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, **61** (3), 181–187.
- 75 Tang, S.Y., Shridharan, P., Sivakumar, M. (2013) Impact of process parameters in the generation of novel aspirin nanoemulsions—comparative studies between ultrasound cavitation and microfluidizer. *Ultrasonics sonochemistry*, **20** (1), 485–497.
- 76 Fabry, D.C., Ho, Y.A., Zapf, R., Tremel, W., Panthöfer, M., Rueping, M., Rehm, T.H. (2017) Blue light mediated C–H arylation of heteroarenes using TiO<sub>2</sub> as an immobilized photocatalyst in a continuous-flow microreactor. *Green Chem.*, **19** (8), 1911–1918.
- 77 Bomhard, S.v., Schelhaas, K.-P., Alebrand, S., Musyanovych, A., Maskos, M., Drese, K.S. (2017) Selective solvent evaporation from binary mixtures of water and tetrahydrofuran using a falling film microreactor. *Green Processing and Synthesis*, **6** (4), 25.
- 78 Green, J., Holdo, A.E., Khan, A. (2007) A review of passive and active mixing systems in microfluidic devices. *Int. Jnl. of Multiphysics*, **1** (1).
- 79 Haverkamp, V., Ehrfeld, W., Gebauer, K., Hessel, V., Löwe, H., Richter, T., Wille, C. (1999) The potential of micromixers for contacting of disperse liquid phases. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, **364** (7), 617–624.
- 80 Freitas, S., Walz, A., Merkle, H.P., Gander, B. (2003) Solvent extraction employing a static micromixer: A simple, robust and versatile technology for the microencapsulation of proteins. *Journal of microencapsulation*, **20** (1), 67–85.
- 81 Pennemann, H., Hardt, S., Hessel, V., Löb, P., Weise, F. (2005) Micromixer Based Liquid/Liquid Dispersion. *Chem. Eng. Technol.*, **28** (4), 501–508.
- 82 Lord Rayleigh (1878) On The Instability Of Jets. *Proceedings of the London Mathematical Society*, **s1-10** (1), 4–13.
- 83 S. Hardt, F. Schönfeld, F. Weise, C. Hofmann, V. Hessel, W. Ehrfeld (2001) Mixing and emulsification processes in micromixers. *Transactions on Engineering Sciences* (30), 217–228.

- 84 Bomhard, S. von (2019) Kontinuierliche Herstellung und Aufarbeitung polymerbasierter Nanopartikel sowie Verkapselung hydrophober Substanzen. Johannes Gutenberg-Universität. Dissertation.
- 85 Rodolfo De Acutis, Andrew Steven Whitehouse, Laurent FORNY, Vincent Daniel Maurice Meunier, Marina DUPAS-LANGLET, Julien Philippe Nicolas MAHIEUX (2015) Amorphous porous particles for reducing sugar in food. WO 2017/093309 A1, filed Nov. 30, 2015 and issued 08.06.
- 86 Nestlé Deutschland Süße Formel: Forschung macht's möglich: weniger Zucker, gleicher Geschmack. <https://www.nestle.de/stories/ernaehrung-forschung-neue-zuckerformel> (8 May 2018).
- 87 Chengzhong, Y., Zhang, J., Raphael, A.P., Yang, Y., Popat, A., Prow, T.W. (2014) Nanodispersed UV blockers in skin-friendly silica vesicles with superior UV-attenuating efficiency. *J. Mater. Chem. B*, **2** (44), 7673–7678.
- 88 Smijs, T.G. and Pavel, S. (2011) Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnology, science and applications*, **4**, 95–112.
- 89 Schneider, S.L. and Lim, H.W. (2019) Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80** (1), 266–271.
- 90 H. Müller, R., Shegokar, R., M. Keck, C. (2011) 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *CDDT*, **8** (3), 207–227.
- 91 Bacher Lisa., Arntjen Anja., Hespeler David., Mguyen T.M.H., Keck Cornelia (2016) SmartLipids® - 3rd generation lipid nanoparticles with high loading capacity for lipophilic actives. *DPHG*.
- 92 Bacher, L., Arntjen, A., Hespeler, D., Nguyen, T.M.H., Keck, C. SmartLipids® - 3rd generation lipid nanoparticles with high loading capacity for lipophilic actives, in *Annual Meeting of the German pharmaceutical Society - DPhG*, pp. 154–155.
- 93 Keck, C.M., Pyo, S.M., Geisel, N., Müller, R.H. (2016) Smart Lipids for improved delivery of lipophilic anti-aging actives. Philipps Universität Marburg. Poster.
- 94 Chavan, C., Bala, P., Pal, K., Kale, S.N. (2017) Cross-linked chitosan-dextran sulphate vehicle system for controlled release of ciprofloxacin drug: An ophthalmic application. *OpenNano*, **2**, 28–36.
- 95 Rachmawati, H., Yanda, Y.L., Rahma, A., Mase, N. (2016) Curcumin-Loaded PLA Nanoparticles: Formulation and Physical Evaluation. *Scientia pharmaceutica*, **84** (1), 191–202.
- 96 Daniels, T.R., Bernabeu, E., Rodríguez, J.A., Patel, S., Kozman, M., Chiappetta, D.A., Holler, E., Ljubimova, J.Y., Helguera, G., Penichet, M.L. (2012) The transferrin receptor and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer. *Biochimica et biophysica acta*, **1820** (3), 291–317.
- 97 Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., Jadidi-Niaragh, F. (2017) Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunology letters*, **190**, 64–83.
- 98 Wang, Y.-X., Robertson, J.L., Spillman, Jr., William B., Claus, R.O. (2004) Effects of the Chemical Structure and the Surface Properties of Polymeric Biomaterials on Their Biocompatibility. *Pharm Res*, **21** (8), 1362–1373.
- 99 Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J.M., Coco, R., Le Breton, A., Préat, V. (2012) PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, **161** (2), 505–522.
- 100 Naahidi, S., Jafari, M., Edalat, F., Raymond, K., Khademhosseini, A., Chen, P. (2013) Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, **166** (2), 182–194.
- 101 Deda, D.K. and Araki, K. (2015) Nanotechnology, Light and Chemical Action: An Effective Combination to Kill Cancer Cells. *Journal of the Brazilian Chemical Society*.
- 102 Neophytou, C.M. and Constantinou, A.I. (2015) Drug Delivery Innovations for Enhancing the Anticancer Potential of Vitamin E Isoforms and Their Derivatives. *BioMed research international*, **2015**, 584862.
- 103 Liu, S., Cai, M., Deng, R., Wang, J., Liang, R., Zhu, J. (2014) Fabrication of porous polymer microparticles with tunable pore size and density through the combination of phase separation and emulsion-solvent evaporation approach. *Korea-Aust. Rheol. J.*, **26** (1), 63–71.

- 104 Sciortino, F., Giacometti, A., Pastore, G. (2009) Phase diagram of Janus particles. *Physical review letters*, **103** (23), 237801.
- 105 Su, H., Hurd Price, C.-A., Jing, L., Tian, Q., Liu, J., Qian, K. (2019) Janus particles: design, preparation, and biomedical applications. *Materials today. Bio*, **4**, 100033.
- 106 Poggi, E. and Gohy, J.-F. (2017) Janus particles: from synthesis to application. *Colloid Polym Sci*, **295** (11), 2083–2108.
- 107 Deng, Z.J., Morton, S.W., Ben-Akiva, E., Dreaden, E.C., Shopsowitz, K.E., Hammond, P.T. (2013) Layer-by-layer nanoparticles for systemic codelivery of an anticancer drug and siRNA for potential triple-negative breast cancer treatment. *ACS nano*, **7** (11), 9571–9584.
- 108 Feuser, P.E., Bubniak, L.d.S., Silva, M.C.d.S., Viegas, A.d.C., Castilho Fernandes, A., Ricci-Junior, E., Nele, M., Tedesco, A.C., Sayer, C., Araújo, P.H.H. de (2015) Encapsulation of magnetic nanoparticles in poly(methyl methacrylate) by miniemulsion and evaluation of hyperthermia in U87MG cells. *European Polymer Journal*, **68**, 355–365.
- 109 Holzapfel, V., Lorenz, M., Weiss, C.K., Schrezenmeier, H., Landfester, K., Mailänder, V. (2006) Synthesis and biomedical applications of functionalized fluorescent and magnetic dual reporter nanoparticles as obtained in the miniemulsion process. *J. Phys.: Condens. Matter*, **18** (38), S2581-S2594.
- 110 Bajaj, A., Rana, S., Miranda, O.R., Yawe, J.C., Jerry, D.J., Bunz, U.H.F., Rotello, V.M. (2010) Cell surface-based differentiation of cell types and cancer states using a gold nanoparticle-GFP based sensing array. *Chem. Sci.*, **1** (1), 134.
- 111 El-Boubbou, K., Zhu, D.C., Vasileiou, C., Borhan, B., Prosperi, D., Li, W., Huang, X. (2010) Magnetic glyco-nanoparticles: A tool to detect, differentiate, and unlock the glyco-codes of cancer via magnetic resonance imaging. *Journal of the American Chemical Society*, **132** (12), 4490–4499.
- 112 Pretze, M., Hien, A., Rädle, M., Schirmacher, R., Wängler, C., Wängler, B. (2018) Gastrin-Releasing Peptide Receptor- and Prostate-Specific Membrane Antigen-Specific Ultrasmall Gold Nanoparticles for Characterization and Diagnosis of Prostate Carcinoma via Fluorescence Imaging. *Bioconjugate chemistry*, **29** (5), 1525–1533.
- 113 Lu, L., Peter, S.J., D. Lyman, M., Lai, H.-L., Leite, S.M., Tamada, J.A., Uyama, S., Vacanti, J.P., Langer, R., Mikos, A.G. (2000) In vitro and in vivo degradation of porous poly(dl-lactic-co-glycolic acid) foams. *Biomaterials*, **21** (18), 1837–1845.
- 114 Park, T.G. (1995) Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Effect of copolymer composition. *Biomaterials*, **16** (15), 1123–1130.
- 115 Gelperina, S., Kisich, K., Iseman, M.D., Heifets, L. (2005) The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **172** (12), 1487–1490.
- 116 Stetefeld, J., McKenna, S.A., Patel, T.R. (2016) Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophysical reviews*, **8** (4), 409–427.
- 117 Watt, I.M. (ed) (1997) *The principles and practice of electron microscopy*, Cambridge University Press, Cambridge.
- 118 Urban, K. (2007) Der späte Nobelpreis. *Physik Journal*, **6** (2), 37–41.
- 119 N/A Infrarotspektroskopie. <https://de.wikipedia.org/wiki/Infrarotspektroskopie> (21 August 2019).
- 120 Taheri, S., Baier, G., Majewski, P., Barton, M., Förch, R., Landfester, K., Vasilev, K. (2014) Synthesis and antibacterial properties of a hybrid of silver-potato starch nanocapsules by miniemulsion/polyaddition polymerization. *Journal of materials chemistry. B*, **2** (13), 1838–1845.
- 121 Fichter, M., Baier, G., Dedters, M., Pretsch, L., Pietrzak-Nguyen, A., Landfester, K., Gehring, S. (2013) Nanocapsules generated out of a polymeric dexamethasone shell suppress the inflammatory response of liver macrophages. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, **9** (8), 1223–1234.
- 122 Brøndsted, H., Andersen, C., Hovgaard, L. (1998) Crosslinked dextran — a new capsule material for colon targeting of drugs. *Journal of Controlled Release*, **53** (1-3), 7–13.
- 123 Levy, A.-C. and Andry, A.-C. (1990) Microcapsules prepared through interfacial cross-linking of starch derivatives. *International journal of pharmaceutics* (62), 27–35.

- 124 Levy, M.C. and Andry, M.C. (1991) Mixed-wall microcapsules made of cross-linked proteins and polysaccharides: preparation and properties. *Journal of microencapsulation*, **8** (3), 335–347.
- 125 Shukla, P.G., Kalidhass, B., Shah, A., Palaskar, D.V. (2002) Preparation and characterization of microcapsules of water-soluble pesticide monocrotophos using polyurethane as carrier material. *Journal of microencapsulation*, **19** (3), 293–304.
- 126 Aditya, N.P., Espinosa, Y.G., Norton, I.T. (2017) Encapsulation systems for the delivery of hydrophilic nutraceuticals: Food application. *Biotechnology advances*, **35** (4), 450–457.
- 127 Sarker, B., Papageorgiou, D.G., Silva, R., Zehnder, T., Gul-E-Noor, F., Bertmer, M., Kaschta, J., Chrissafis, K., Detsch, R., Boccaccini, A.R. (2014) Fabrication of alginate-gelatin crosslinked hydrogel microcapsules and evaluation of the microstructure and physico-chemical properties. *Journal of materials chemistry. B*, **2** (11), 1470–1482.
- 128 Frere, Y., Danicher, L., Gramain, P. (1998) Preparation of polyurethane microcapsules by interfacial polycondensation. *European Polymer Journal*, **34** (2), 193–199.
- 129 Hong, K. and Park, S. (1999) Preparation of polyurea microcapsules with different composition ratios: structures and thermal properties. *Materials Science and Engineering (A272)*, 418–421.
- 130 Sondari, D., Septevani, A.A., Randy, A., Triwulandari, E. (2010) Polyurethane microcapsule with glycerol as the polyol component for encapsulated self healing agent. *International Journal of Engineering and Technology*, **6** (2), 466–471.
- 131 Su, J.-F., Wang, L.-X., Ren, L., Huang, Z., Meng, X.-W. (2006) Preparation and characterization of polyurethane microcapsules containingn-octadecane with styrene-maleic anhydride as a surfactant by interfacial polycondensation. *J. Appl. Polym. Sci.*, **102** (5), 4996–5006.
- 132 Faure, K., Bouju, E., Suchet, P., Berthod, A. (2013) Use of Limonene in Countercurrent Chromatography: A Green Alkane Substitute. *Anal. Chem.*, **85** (9), 4644–4650.
- 133 Chemat, S., Tomao, V., Chemat, F. (2012) Limonene as Green Solvent for Extraction of Natural Products, in *Green Solvents I* (ed A. Mohammad), Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 175–186.
- 134 Pirotte, A. (2015) Limonene: Formulation and Insecticide Use Limonene: Formulation and Insecticide Use, filed Oct. 20, 2015 and issued 19.04.
- 135 Miller, J.A., Thompson, P.A., Hakim, I.A., Chow, H.-H.S., Thomson, C.A. (2011) d-Limonene: a bioactive food component from citrus and evidence for a potential role in breast cancer prevention and treatment. *Oncol Rev*, **5** (1), 31–42.
- 136 Russin, W.A., Hoesly, J.D., Elson, C.E., Tanner, M.A., Gould, M.N. (1989) Inhibition of rat mammary carcinogenesis by monoterpenoids. *Carcinogenesis*, **10** (11), 2161–2164.
- 137 Sun, J. (2007) D-Limonene: Safety and clinical applications. *Alternative Medicine Review*, **12** (3), 259–264.
- 138 Karlberg, A.-T., Magnusson, K., Nilsson, U. (1992) Air oxidation of d-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens. *Contact Dermatitis* (26), 332–340.
- 139 Abd Manaf, M., Jai, J., Raslan, R., Subuki, I., Mustapa, A.N. (2015) Microencapsulation Methods of Volatile Essential Oils - A Review. *AMR*, **1113**, 679–683.
- 140 Rodrigues, S.N., Fernandes, I., Martins, I.M., Mata, V.G., Barreiro, F., Rodrigues, A.E. (2008) Microencapsulation of Limonene for Textile Application. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **47** (12), 4142–4147.
- 141 D., R., G., N., V., H. (2002) Surface tension of mixed surfactant systems: lignosulfonate and sodium dodecyl sulfate. *Colloid Polym Sci*, **280** (8), 775–778.
- 142 Goel, A. and Rani, N. (2012) Effect of PVP, PVA and POLE surfactants on the size of iridium nanoparticles. *OJIC*, **02** (03), 67–73.
- 143 Hazarika, J. and Kumar, A. (2013) Controllable synthesis and characterization of polypyrrole nanoparticles in sodium dodecylsulphate (SDS) micellar solutions. *Synthetic Metals*, **175**, 155–162.
- 144 Koňák, Č., Pánek, J., Hrubý, M. (2007) Thermo-responsive polymeric nanoparticles stabilized by surfactants. *Colloid Polym Sci*, **285** (13), 1433–1439.

- 145 Piombino, C., Lange, H., Sabuzi, F., Galloni, P., Conte, V., Crestini, C. (2020) Lignosulfonate Microcapsules for Delivery and Controlled Release of Thymol and Derivatives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25** (4).
- 146 Bai, W., Wang, Y., Song, X., Jin, X., Guo, X. (2014) Modification of Urea-Formaldehyde Microcapsules With Lignosulfonate-Ca as Co-Polymer for Encapsulation of Acetochlor. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, **51** (9), 737–742.
- 147 Tekin, R., Bac, N., Erdogmus, H. (2013) Microencapsulation of Fragrance and Natural Volatile Oils for Application in Cosmetics, and Household Cleaning Products. *Macromol. Symp.*, **333** (1), 35–40.
- 148 Szabó, T., Molnár-Nagy, L., Bognár, J., Nyikos, L., Telegdi, J. (2011) Self-healing microcapsules and slow release microspheres in paints. *Progress in Organic Coatings*, **72** (1-2), 52–57.
- 149 Yang, J., Keller, M.W., Moore, J.S., White, S.R., Sottos, N.R. (2008) Microencapsulation of Isocyanates for Self-Healing Polymers. *Macromolecules*, **41** (24), 9650–9655.
- 150 Klemm, D., Heublein, B., Fink, H.-P., Bohn, A. (2005) Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **44** (22), 3358–3393.
- 151 Murtaza, G. (2012) Ethylcellulose microparticles: a review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **1** (69), 11–22.
- 152 Zhu, J., Dong, X.-T., Wang, X.-L., Wang, Y.-Z. (2010) Preparation and properties of a novel biodegradable ethyl cellulose grafting copolymer with poly(p-dioxanone) side-chains. *Carbohydrate Polymers*, **80** (2), 350–359.
- 153 Salib, N.N., El-menshaway, M.E., Simail, A.A. (1971) Ethyl cellulose as a potential coating for oral pharmaceuticals. *Die Pharmazie*, **31** (10), 721–723.
- 154 Shi, X.-Y. and Tan, T.-W. (2002) Preparation of chitosan/ethylcellulose complex microcapsule and its application in controlled release of Vitamin D2. *Biomaterials*, **23** (23), 4469–4473.
- 155 Parida, P., Mishra, S.C., Sahoo, S., Behera, A., Nayak, B.P. (2016) Development and characterization of ethylcellulose based microsphere for sustained release of nifedipine. *Journal of pharmaceutical analysis*, **6** (5), 341–344.
- 156 Ahmed, I.S. (2005) Effect of simulated gastrointestinal conditions on drug release from pectin/ethylcellulose as film coating for drug delivery to the colon. *Drug development and industrial pharmacy*, **31** (4-5), 465–470.
- 157 Dow Chemicals (2005) MSDS Ethocel: Ethylcellulose Polymers Technical Handbook.
- 158 Kumar, R., Prakash, K.H., Cheang, P., Khor, K.A. (2004) Temperature Driven Morphological Changes of Chemically Precipitated Hydroxyapatite Nanoparticles. *Langmuir*, **20** (13), 5196–5200.
- 159 Uskoković, V. and Desai, T.A. (2014) In vitro analysis of nanoparticulate hydroxyapatite/chitosan composites as potential drug delivery platforms for the sustained release of antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Journal of pharmaceutical sciences*, **103** (2), 567–579.
- 160 Wang, Y.-P., Liao, Y.-T., Liu, C.-H., Yu, J., Chen, J.-C., Wu, K.C.-W. (2015) Fabrication of inorganic hydroxyapatite nanoparticles and organic biomolecules-dual encapsulated alginate microspheres. *Biointerphases*, **10** (2), 21005.
- 161 Song, A., Ji, S., Sook Hong, J., Ji, Y., Gokhale, A.A., Lee, I. (2016) Encapsulation of hydrophobic or hydrophilic iron oxide nanoparticles into poly(lactic acid) micro/nanoparticles via adaptable emulsion setup. *J. Appl. Polym. Sci.*, **133** (45), 3995.
- 162 Kim, J.-W., Joe, Y.-G., Suh, K.-D. (1999) Poly(methyl methacrylate) hollow particles by water-in-oil-in-water emulsion polymerization. *Colloid Polym Sci*, **277** (2-3), 252–256.
- 163 Liang, J., Qian, Y., Yuan, X., Leng, L., Zeng, G., Jiang, L., Shao, J., Luo, Y., Ding, X., Yang, Z., Li, X. (2018) Span80/Tween80 stabilized bio-oil-in-diesel microemulsion: Formation and combustion. *Renewable Energy*, **126**, 774–782.
- 164 Kim, H.-W. (2007) Biomedical nanocomposites of hydroxyapatite/polycaprolactone obtained by surfactant mediation. *Journal of biomedical materials research. Part A*, **83** (1), 169–177.
- 165 Schramm, L.L., Stasiuk, E.N., Marangoni, D.G. (2003) Surfactants and their applications. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, **99**, 3–48.

- 166 Chen, Z.-H., Yu, F., Zeng, X.-R., Zhang, Z.-G. (2012) Preparation, characterization and thermal properties of nanocapsules containing phase change material n-dodecanol by miniemulsion polymerization with polymerizable emulsifier. *Applied Energy*, **91** (1), 7–12.
- 167 van Herk, A.M. and Landfester, K. (eds) (2010) *Hybrid Latex Particles*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- 168 Mahdavian, A.R., Sarrafi, Y., Shabankareh, M. (2009) Nanocomposite particles with core–shell morphology III: preparation and characterization of nano Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–poly(styrene–methyl methacrylate) particles via miniemulsion polymerization. *Polym. Bull.*, **63** (3), 329–340.
- 169 Faridi-Majidi, R., Sharifi-Sanjani, N., Agend, F. (2006) Encapsulation of magnetic nanoparticles with polystyrene via emulsifier-free miniemulsion polymerization. *Thin Solid Films*, **515** (1), 368–374.
- 170 Faridi-Majidi, R. and Sharifi-Sanjani, N. (2007) Emulsifier-free miniemulsion polymerization of styrene and the investigation of encapsulation of nanoparticles with polystyrene via this procedure using an anionic initiator. *J. Appl. Polym. Sci.*, **105** (3), 1244–1250.
- 171 Baharvand, H. (2008) Preparation and characterization of fluorescent polymer magnetic particles. *J. Appl. Polym. Sci.*, **109** (3), 1823–1828.
- 172 Mahdi Jafari, S., He, Y., Bhandari, B. (2006) Nano-Emulsion Production by Sonication and Microfluidization—A Comparison. *International Journal of Food Properties*, **9** (3), 475–485.
- 173 Abismail, B., Canselier, J.P., Wilhelm, A.M., Delmas, H., Gourdon, C. (1999) Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability. *Ultrasonics sonochemistry*, **6** (1-2), 75–83.
- 174 Meybodi, N.M., Mohammadifar, M.A., Abdolmaleki, K. (2014) Effect of Dispersed Phase Volume Fraction on Physical Stability of Oil-in-Water Emulsion in The Presence of Gum Tragacanth. *Journal of Food Quality and Hazards Control* (1), 102–107.
- 175 Hecht, L.L., Wagner, C., Özcan, Ö., Eisenbart, F., Köhler, K., Landfester, K., Schuchmann, H.P. (2012) Influence of the Surfactant Concentration on Miniemulsion Polymerization for the Preparation of Hybrid Nanoparticles. *Macromol. Chem. Phys.*, **213** (20), 2165–2173.
- 176 Landfester, K., Bechthold, N., Tiarks, F., Antonietti, M. (1999) Formulation and Stability Mechanisms of Polymerizable Miniemulsions. *Macromolecules*, **32** (16), 5222–5228.
- 177 Landfester, K., Schork, F.J., Kusuma, V.A. (2003) Particle size distribution in mini-emulsion polymerization. *Comptes Rendus Chimie*, **6** (11-12), 1337–1342.
- 178 Zhang, L., Chen, Q., Ma, Y., Sun, J. (2020) Microfluidic Methods for Fabrication and Engineering of Nanoparticle Drug Delivery Systems. *ACS Appl. Bio Mater.*, **3** (1), 107–120.
- 179 Bomhard, S., Schramm, J., Bleul, R., Thiermann, R., Höbel, P., Krtschil, U., Löb, P., Maskos, M. (2019) Modular Manufacturing Platform for Continuous Synthesis and Analysis of Versatile Nanomaterials. *Chem. Eng. Technol.*, **42** (10), 2085–2094.
- 180 Lazić, S., Zec, S., Miljević, N., Milonjić, S. (2001) The effect of temperature on the properties of hydroxyapatite precipitated from calcium hydroxide and phosphoric acid. *Thermochimica Acta*, **374** (1), 13–22.

