

Einbettung von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
im Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Maren Krack

aus Hamburg

Juni 2006

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Physikalische Chemie der Universität Hamburg in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. H. Weller angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Horst Weller
2. Gutachter: Prof. Dr. Stephan Förster

Datum der Disputation: 18.08.2006

1. Prüfer: Prof. Dr. Horst Weller
2. Prüfer: Prof. Dr. Hans-Ullrich Moritz
3. Prüferin: Dr. Kathrin Hoppe

Gewidmet meinem Bruder Denis
(1965-2006)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Theorie	3
2.1	Kristallstrukturen und Magnetismus der Eisenoxide	3
2.2	Magnetische Nanoteilchen	6
2.3	Blockcopolymere	7
2.4	Vesikel	9
2.5	Medizinische Applikationen	12
2.5.1	Anwendungen von Eisenoxid-Nanoteilchen	12
2.5.2	Anwendungen von Vesikeln	18
3.	Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen	20
3.1	Synthese aus Eisenpentacarbonyl	20
3.2	Synthese aus Eisentrisacetylacetonat	27
3.3	Oxidationsstufe des Eisens	30
4.	Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel	33
4.1	Vesikel aus PI(53)-PEO(28)	38
4.1.1	Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin	38
4.1.2	Eisenoxid-Nanoteilchen mit Ölsäure/Oleylamin	46
4.2	Vesikel aus P2VP(66)-PEO(44)	54
4.2.1	Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin	54
4.2.2	Eisenoxid-Nanoteilchen mit Ölsäure/Oleylamin	63
4.3	Vesikel aus P2VP(49)-PEO(46)	70
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	78
5.	Entfernen der Polymerpartikel	82
6.	Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion	96
7.	Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen	102
8.	Zusammenfassung	107
9.	Summary	109
10.	Literatur	111
11.	Experimenteller Teil	113
12.	Methoden zur Charakterisierung und Extrusion	115
13.	Chemikalien und Sicherheitshinweise	116
14.	Dank	119
15.	Anhang	120
15.1	Lebenslauf	120
15.2	Erklärung	121

Abkürzungsverzeichnis

EDX	energy dispersive x-ray spectroscopy
GUV	giant unilamellar vesicles
HDA	n-Hexadecylamin
LUV	large unilamellar vesicles
MLV	multilamellare Vesikel
MRI	magnetic resonance imaging
MVV	multivesikuläre Vesikel
NMR	Nuclear magnetic resonance
Oa	Oleylamin
Ös	Ölsäure
P2VP	Poly-2-vinylpyridin
P2VP-PEO	Poly-(2-vinylpyridin- <i>block</i> -ethylenoxid)
PEO	Polyethylenoxid
PI	Polyisopren
PI-PEO	Poly-(isopren- <i>block</i> -ethylenoxid)
s-BuLi	sekundäres Butyllithium
SUV	small unilamellar vesicles
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
THF	Tetrahydrofuran

1. Einleitung

1. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde an einem System aus Nanoteilchen und Vesikeln gearbeitet. Sowohl für Nanoteilchen als auch für Vesikel haben sich in den letzten Jahren eine Vielzahl an möglichen Verwendungszwecken entwickelt. Vor allem in der medizinischen Forschung sind beide Systeme heutzutage hochbegehrte, da sie unter anderem neue Wege in der Verabreichung von Wirkstoffen oder in der Krebstherapie bieten.

Um zu verstehen, warum Nanoteilchen und auch Vesikel in der medizinischen Forschung so gefragt sind, ist es wichtig gewisse Grundkenntnisse über diese Systeme zu haben. Die Größenordnung der Nanoteilchen liegt dabei zwischen der molekularen Ebene und den Festkörpern. Sie verfügen über einige Tausend Atome. Durch ihre Größe im Bereich von wenigen Nanometern besitzen die Nanoteilchen besondere Eigenschaften, die sich weder im Molekül noch im Festkörper beobachten lassen ¹. Die ersten Nanoteilchen wurden im antiken Rom hergestellt. Hierbei handelte es sich um Goldnanoteilchen. Von diesen ersten Teilchen bis zur medizinischen Anwendung sollten jedoch mehr als zwei Jahrtausende vergehen. Die möglichen Anwendungen von Nanoteilchen in der Medizin sind außerordentlich vielseitig. Dabei kommen vor allem die magnetischen Nanoteilchen für eine Reihe von Applikationen in Betracht. Das Besondere an den magnetischen Nanoteilchen ist ihr superparamagnetisches Verhalten, durch welches nach Entfernen des Magnetfeldes keine Magnetisierung zurückbleibt und somit eine Agglomeration der Teilchen verhindert wird. Diese Applikationen beginnen beim Einsatz als Kontrastmittel und gehen bis zur hyperthermischen Behandlung ^{2,3}. Unabhängig davon, für welche medizinische Anwendung sie am Ende eingesetzt werden sollen, müssen die Nanoteilchen in jedem Fall bestimmte Eigenschaften aufweisen. Um die Nanoteilchen in vivo verwenden zu können, sollten sie biokompatibel sein. Die Kompatibilität läßt sich durch eine entsprechende Ligandenhülle erreichen. Zudem dürfen sie nicht zu groß werden, um einer Verstopfung der Arterien vorzubeugen. Wünschenswert wäre außerdem eine einheitliche Größenverteilung, damit die Eigenschaften der Nanoteilchen genau definiert sind. Die Präparate, die bisher in der medizinischen Anwendung sind, verfügen über eine große Polydispersität, so daß hier ein Charakteristikum vorliegt, daß sich eindeutig verbessern läßt.

Vesikel gibt es in der Natur bereits seit Jahrtausenden, denn die Zellen der Lebewesen sind im Prinzip funktionalisierte Vesikel. Dabei bauen sich biologische Zellen aus Lipiden auf, die als Doppelschicht schützend das Zellinnere umgeben. Lipidvesikel werden bereits in der Medizin eingesetzt. Vesikel eignen sich vor allem als Systeme für den Wirkstofftransport, die den medizinischen Wirkstoff direkt in das zu behandelnde Gewebe transportieren können ⁴. Das Verhalten der Lipidvesikel läßt sich mit Vesikeln aus Blockcopolymeren imitieren. Dazu müssen diese Blockcopolymere, wie die Lipide, amphiphil sein. Der Vorteil entsprechender Blockcopolymer-vesikel ist ihre bessere Stabilität im Vergleich zu den Lipidvesikeln, sowie die

1. Einleitung

Möglichkeit durch die Bedingungen während der Polymerisation die Blockcopolymere so zu synthetisieren, daß sie die gewünschten Eigenschaften erhalten.

Es bietet sich nun an, die Vorteile beider Systeme, der Nanoteilchen und der Blockcopolymervesikel, zu vereinen. Dabei lassen sich die magnetischen Nanoteilchen, wenn diese eine hydrophobe Hülle besitzen, in das Innere der Doppelschicht von den Vesikeln einlagern. Mit einem solchen System ließen sich mehrere Anwendungsziele der Einzelsysteme kombinieren. Das Vesikel ließe sich mit einem Wirkstoff beladen, der von dem Vesikel zum zu behandelnden Gewebe transportiert wird. Wann die Vesikel ihren Zielort erreicht haben, ließe sich aufgrund der magnetischen Nanoteilchen mit Hilfe der Computertomographie überprüfen. Anschließend könnte man ein magnetisches Wechselfeld anlegen. Auf dieses Magnetfeld reagierten die Nanoteilchen und ließen so die Membran der Vesikel undicht werden. Damit würde der Wirkstoff freigesetzt.

Obwohl es einige Ergebnisse zu Systemen aus Blockcopolymeren und Nanoteilchen gibt ⁵⁻⁷, existierte bisher keine Möglichkeit, hydrophobe Nanoteilchen in die Doppelschicht von Vesikeln (aus Lipiden oder Blockcopolymeren) einzubetten.

Die ersten Schritte zu einem solchen System wurden im Rahmen dieser Arbeit durch die Einbettung von magnetischen Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel und deren Beobachtung im Magnetfeld unternommen. Dazu erfolgte als erstes die Synthese der Nanoteilchen (Eisenoxid) und deren Verbesserung, um monodispersere und größere Nanoteilchen zu erhalten. Mit Hilfe dieser Nanoteilchen wurden dann die Vesikel beladen. Anschließend wurden die Vesikellösungen aufgereinigt, um den Anteil an Polymerpartikeln zu verringern. Da die entstandenen Blockcopolymervesikel für eine entsprechende medizinische Anwendung zu groß waren, wurden die Vesikel zudem durch Extrusion verkleinert, ohne daß sie ihre magnetischen Eigenschaften durch die Beladung verloren. Abschließend konnte mittels der Einbettung von Cobaltplatin-Nanoteilchen noch bewiesen werden, daß es möglich ist, verschiedene Arten von Nanoteilchen in die Doppelschicht der Vesikel einzulagern.

2. Theorie

2. Theorie

2.1 Kristallstrukturen und Magnetismus der Eisenoxide ⁸⁻¹¹

In die Klasse der Eisenoxide fallen eine Reihe von verschiedenen Verbindungen. Keine dieser Verbindungen weist dabei einen reinen Ferromagnetismus auf. Bevor Néel jedoch seine Theorie aufstellte, die zum Ferrimagnetismus führte, wurde angenommen, daß die Ferrite ferromagnetisch seien. Bei Ferriten handelt es sich um Verbindungen mit der allgemeinen Zusammensetzung MFe_2O_4 . Dabei kann M entweder Eisen oder ein anderes Metall sein.

Im Fall des Ferromagnetismus tritt innerhalb kleiner Bereiche, die als Domänen oder Weissche Bereiche bezeichnet werden, eine Kopplung der Spins von einander benachbarten Atomen auf. Diese Kopplung besteht bis zur Curie-Temperatur. Oberhalb dieser Temperatur zeigt ein solcher Stoff nur noch Paramagnetismus. Eine mögliche Anordnung der Weisschen Bereiche ist in Abb. 1 zu sehen.

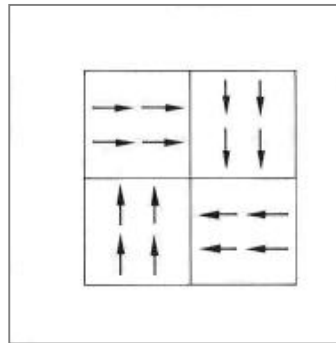


Abb. 1: Weissche Bereiche

Die Bildung dieser Domänen erfolgt aus energetischen Gründen. Wenn alle Spins parallel ausgerichtet wären, würde das System eine hohe magnetostatische Energie besitzen. Daher ist es günstiger, wenn sich statt einer Einzeldomäne mehrere Domänen mit parallelen Spins bilden, die sich untereinander antiparallel ausrichten. Die einzelnen Domänen dürfen jedoch nicht zu klein werden, da sonst die Austauschenergie zwischen den antiparallelen Spins benachbarter Domänen zu groß werden würde. Um die Austauschenergie zu minimieren, werden die Domänen durch sogenannte Blochsche Wände getrennt. Innerhalb der Blochschen Wand nehmen die Spins alle möglichen Ausrichtungen zwischen der parallelen Domäne und der antiparallelen Domäne an (siehe Abb. 2). Durch eine Rotation der Spins lassen sich die Domänengrenzen verschieben. Auf diese Weise kann eine Domäne auf Kosten einer anderen Domäne wachsen. Durch eine Veränderung der Domänengrößen untereinander kann sich dann auch die Magnetisierung des Materials verändern.

2. Theorie

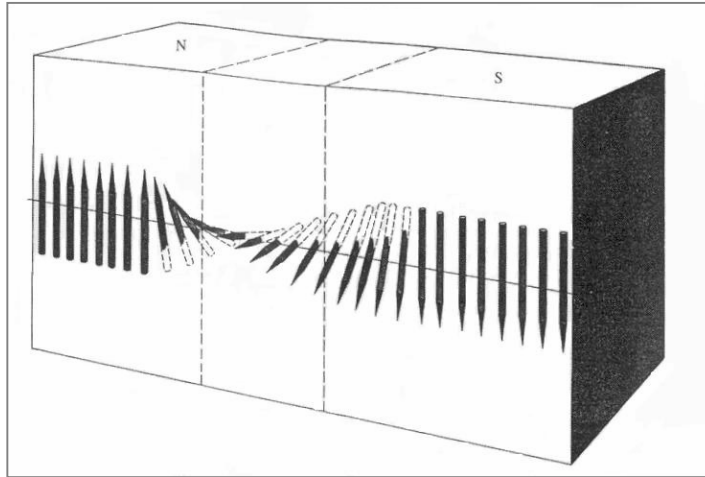


Abb. 2: Blochsche Wand ¹²

Ein ferromagnetisches Material kann nach außen auch unterhalb der Curie-Temperatur unmagnetisch sein, wenn die Richtungen der Weisschen Bereiche statistisch verteilt sind und dadurch das resultierende Gesamtmoment null wird.

Wird ein ferromagnetischer Stoff nun in ein homogenes Magnetfeld eingebracht, so erfolgt eine Magnetisierung desselben. Dabei ist die Magnetisierung eines Ferromagneten nicht linear von der Feldstärke H abhängig, sondern sie folgt einer Hystereseschleife. Eine solche Hystereseschleife ist in Abbildung 3 zu sehen.

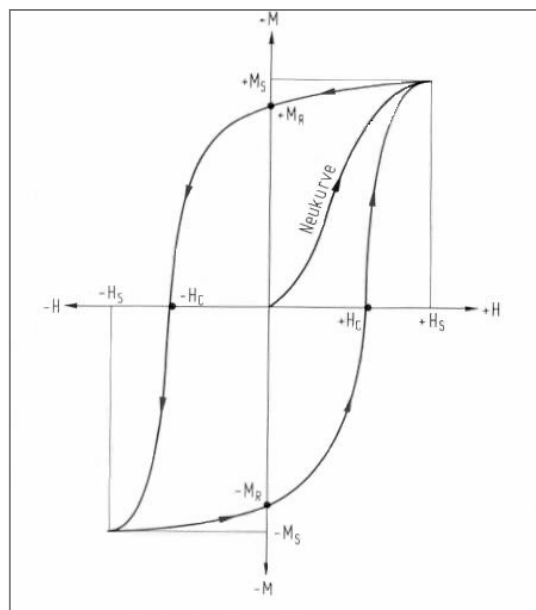


Abb. 3: Hystereseschleife ¹¹

Als erstes richten sich die Weisschen Bereiche in Richtung der Magnetfeldlinien aus. Dies ist in Abbildung 3 die Neukurve. Dabei nimmt die Magnetisierung des Materials solange zu bis die Sättigungsmagnetisierung M_S erreicht ist. Bei einer Reduzierung der Magnetfeldstärke auf null

2. Theorie

verhält sich das Material nicht wie bei der Neukurve sondern, wie eingangs bereits erwähnt, einer Hystereseschleife entsprechend. Um die Magnetisierung aufzuheben, wird die Koerzitivfeldstärke $-H_C$ benötigt. Eine weitere Magnetisierung in der Gegenrichtung führt zur Umkehr der Magnetisierung und letztendlich zur Hystereseschleife.

Fe_3O_4 gehört zur Klasse der Ferrite. Allgemein besitzen Ferrite die Formel MFe_2O_4 . Dabei kann M z.B. eines der folgenden Metalle sein: Fe, Ni, Mn, Co etc.. Der Mineralname von Fe_3O_4 lautet Magnetit. Magnetit weist eine inverse Spinell-Struktur auf mit einer kubisch dichtesten Packung der Sauerstoffionen, Fe^{2+} in den oktaedrischen Lücken und Fe^{3+} je zur Hälfte in den oktaedrischen und tetraedrischen Lücken (siehe Abb. 4). Hierbei kann ein schneller Elektronentausch zwischen Fe^{2+} und Fe^{3+} erfolgen, womit sich die gute elektrische Leitfähigkeit von Fe_3O_4 erklären lässt. Außerdem ist Magnetit ein starker Ferrimagnet. Beim Ferrimagnetismus kommt es zu einer antiparallelen Kopplung von unterschiedlich großen Spinmomenten. Aus dieser Anordnung resultiert ein magnetisches Moment und es gibt eine spontane Magnetisierung. Da aber auch in diesem Fall die Weisschen Bereiche statistisch verteilt sind, ist nach außen keine Magnetisierung zu beobachten. Sobald ein äußeres Magnetfeld angelegt wird, erfolgt die Magnetisierung von ferrimagnetischen Material.

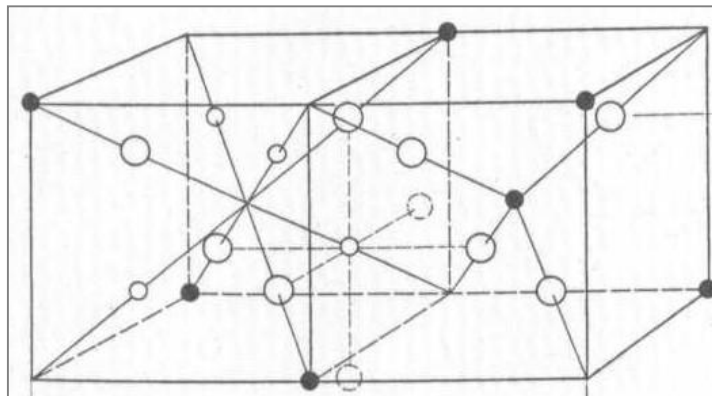


Abb. 4: Spinell ⁹

Für den Fall des Magnetits sind in Abb. 4 die größeren Hohlkreise die Sauerstoffatome, die kleineren sind die Eisenatome auf den Oktaederlücken und die ausgefüllten Kreise sind die Eisenatome auf den Tetraederlücken.

Wüstit, mit der Zusammensetzung $Fe_{1-x}O$ ist nur oberhalb von $560\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabil und disproportioniert darunter in Eisen und Fe_3O_4 . Es ist eine antiferromagnetische Verbindung. Von Antiferromagnetismus wird gesprochen, wenn eine antiparallele Kopplung der Spins stattfindet und sich im Gegensatz zu den Ferrimagneten komplett aufhebt. Diese Spinordnung bleibt bis zur Néel-Temperatur erhalten. Beim absoluten Nullpunkt sind die Spins vollständig ausgerichtet und das Material verhält sich diamagnetisch. Sobald die Néel-Temperatur erreicht wird, bricht die Ordnung der Spins in sich zusammen und es ist paramagnetisches Verhalten beobachtbar. Bei antiferromagnetischen Stoffen erfolgt keine Magnetisierung im äußeren Magnetfeld.

2. Theorie

Das Eisen(III)-oxid Fe_2O_3 kommt hauptsächlich in zwei verschiedenen Modifikationen vor. Zum einen das natürlich vorkommende $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, auch bekannt als Hämatit, und zum anderen $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Die α -Modifikation kristallisiert im Korund-Typ. Sie ist wie Wüstit antiferromagnetisch, allerdings weist $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ zwischen -13 °C und 412 °C (der Néel-Temperatur von $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) einen ferromagnetischen Anteil auf, der durch ein leichtes Verkanten der Spins entsteht. Die γ -Variante stellt eine Defektspinellstruktur dar, die Leerstellen im oktaedrischen Teilgitter besitzt. Sie ist wie die oben aufgeführten Ferrite ferrimagnetisch. Durch ihre enge strukturelle Verwandtschaft tendieren all diese Eisenoxide zu nichtstöchiometrischen Zusammensetzungen.

2.2 Magnetische Nanoteilchen ¹³

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben wurde, besitzen sowohl ferromagnetische als auch ferrimagnetische Stoffe Domänen mit entweder paralleler Ausrichtung gleich großer Momente oder antiparalleler Ausrichtung von unterschiedlich großen Momenten. Die einzelnen Domänen werden dabei durch die Blochschen Wände getrennt, die eine charakteristische Breite aufweisen. Wenn die Größe der zu untersuchenden Teilchen immer kleiner wird, wird das Vorhandensein von Domänengrenzen energetisch immer ungünstiger. Wenn die Partikelgröße dabei einen kritischen Wert unterschreitet, ist pro Teilchen nur noch eine Domäne vorhanden. Die Größe, ab der aus Multidomänenteilchen Einzeldomänenteilchen werden, ist hierbei vom Material abhängig. Sie liegt für Fe bei 14 nm und für $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ bei 170 nm . Damit liegt die Besonderheit von magnetischen Nanoteilchen in der Tatsache, daß diese Teilchen nur noch einen einzigen Weisschen Bereich besitzen.

Bei sehr kleinen Teilchen weist die Magnetisierung keine bestimmte Richtung auf, da das System aufgrund thermischer Fluktuationen rotiert. In diesem Fall wird von superparamagnetischen Teilchen gesprochen. Damit die Magnetisierung eines Partikels rotieren kann, muß eine Energiebarriere überwunden werden (siehe Abb. 5).

2. Theorie

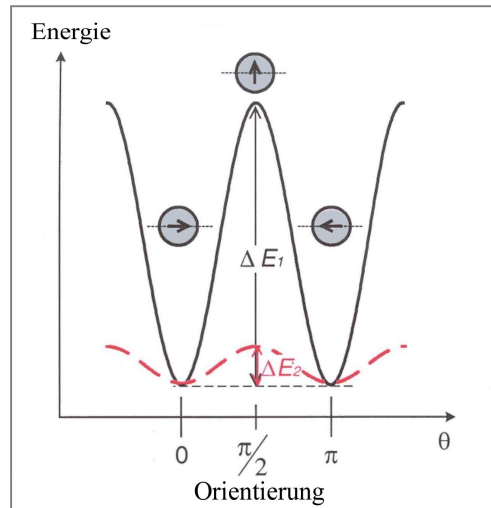


Abb. 5: Energie in Abhängigkeit von der Orientierung der Magnetisierung¹⁰

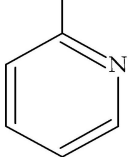
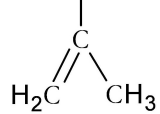
Die Größe dieser Energiebarriere nimmt mit abnehmender Teilchengröße ab. Daher reicht bei sehr kleinen Teilchen schon die thermische Energie für die Rotation aus. Durch diese thermische Fluktuation wird eine stabile Magnetisierung von superparamagnetischen Teilchen verhindert. Die freie Bewegung dieser Teilchen kann durch Kühlen der Probe auf eine bestimmte Temperatur gestoppt werden. Diese Temperatur, bei der der Übergang vom Superparamagnetismus zum Ferro- oder Ferrimagnetismus stattfindet, wird als Blockierungstemperatur bezeichnet.

2.3 Blockcopolymere¹⁴

Blockcopolymere sind eine äußerst vielseitige Klasse von Verbindungen, mit denen es möglich ist, eine Reihe von chemischen, biologischen und physikalischen Funktionen zu erreichen. Als Polymere haben sie den Vorteil, daß es durch entsprechende Syntheserouten ermöglicht wird, ihre Länge zu kontrollieren und damit die benötigten Funktionen und Überstrukturen zu erhalten. In der Natur werden für diese Zwecke sogenannte Biopolymere verwendet, wie z.B. Lipide. Der einfachste Typ eines Blockcopolymers, mit dem solche Funktionen imitiert werden können, ist ein A-B-Blockcopolymer. Als Beispiele, aus welchen Blöcken diese aufgebaut werden können, sind drei Polymere in Tabelle 1 zu sehen. Es handelt sich hierbei um die Blöcke, aus denen die in dieser Arbeit verwendeten Blockcopolymere aufgebaut waren.

2. Theorie

Tabelle 1: Verwendte Polymerblöcke

Name des Polymerblockes	Struktur	Polarität und Bemerkungen
Poly(ethylenoxid)	$\text{---H}_2\text{C-CH-O---}$	Amphiphil, hydrophil bei $T < 80^\circ\text{C}$, biokompatibel
Poly(2-vinylpyridin)	$\text{---H}_2\text{CCH---}$ 	Hydrophob, Säure-Base-Reaktionen
Polysisopren	$\text{---H}_2\text{C-CH---}$ 	Hydrophob

Zur Darstellung von Blockcopolymeren wird die Polymerisation verwendet. Dabei wird nach der Art des reaktiven Kettenendes zwischen anionischen, kationischen und radikalischen Polymerisationen unterschieden. Die in dieser Arbeit verwendeten Blockcopolymere wurden über eine lebende anionische Polymerisation synthetisiert. Diese Art der Polymerisation wird als lebend bezeichnet, da die Kettenenden auch nach dem Verbrauch der Monomere noch aktiv sind. Wenn Kettenübertragungs- und Kettenabbruchreaktionen durch den Ausschluß von Wasser und Sauerstoff ausgeschlossen sind, so wird die Polymerisation nur durch die Initiierung und das Kettenwachstum bestimmt. Der Idealfall ist hierbei eine gleichzeitige Initiierung aller Ketten, so daß Polymere mit einer geringen Polydispersität erhalten werden können. Durch den Umstand, daß die Kettenenden auch nach Verbrauch des Monomeren aktiv bleiben, läßt sich problemlos ein zweiter Block aufpolymerisieren durch Zugabe des zweiten Monomers. Ein Beispiel für den Ablauf einer solchen Polymerisation ist in Abb. 6 zu sehen. Es handelt sich um ein Blockcopolymer mit einem Block aus Polysisopren und einem Block aus Polyethylenoxid. Als Initiator der ersten Polymerisation wird sec-Butyllithium verwendet. Die Phosphazenenbase dient zum Komplexieren des Lithiumions, damit sich dieses nicht an das ionisierte Polymer anlagert und die Reaktion behindert. Nach Verbrauch des ersten Monomers, erfolgt die Zugabe des zweiten. Die Zeit, die für die Polymerisation der einzelnen Blöcke benötigt wird, ist von der gewünschten Polymerlänge und damit von der Menge an eingesetztem Monomer abhängig.

2. Theorie

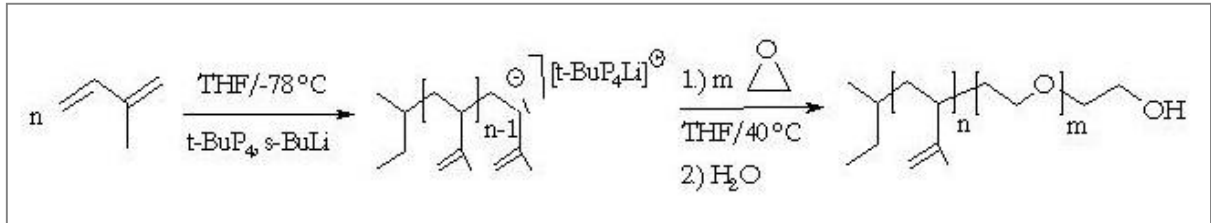


Abb. 6: Lebende anionische Polymerisation von PI-PEO

Für die Synthese anderer Blockcopolymeren ist es zudem möglich, die unterschiedlichen Polymerisationsarten zu kombinieren. Möglich werden diese Kombinationen durch die Funktionalisierung der Kettenenden, die dann als Startpunkt für einen weiteren Polymerblock dienen. Wird eine lebende Polymerisation verwendet, so muß am Ende der Reaktion der Kettenabbruch herbeigeführt werden. Bei diesem Schritt ist es möglich, eine gewünschte Endfunktionalisierung einzuführen. Der einfachste Abbruch der Reaktion ist die Zugabe von Wasser, wodurch das entstandene Polymer an seinem Ende eine Hydroxyfunktion erhält (siehe Abb. 6).

2.4 Vesikel

Blockcopolymeren sind in der Lage durch das Phänomen der Selbstorganisation eine Vielzahl an Überstrukturen zu bilden¹⁴. In Abbildung 7 sind eine Reihe möglicher Überstrukturen von Blockcopolymeren zu sehen.

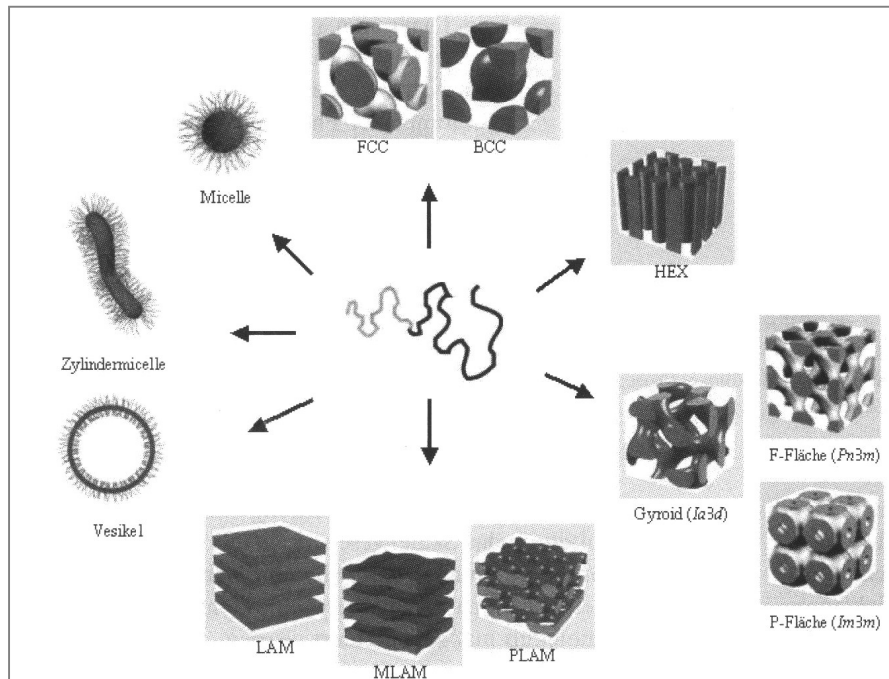


Abb. 7: Überstrukturen von Blockcopolymeren¹⁴

2. Theorie

Bei dem Phänomen der Selbstorganisation entwickelt ein System Charakteristika, die es zuvor nicht hatte. Welche Überstruktur sich ausbildet, hängt von einer Reihe von Faktoren ab. So können sich lyotrope Phasen erst bilden, wenn das Blockcopolymer in höherer Konzentration vorliegt. Ob sich in einem entsprechend niedrigeren Konzentrationsbereich Vesikel oder Mizellen bilden, ist maßgeblich vom Packungsparameter abhängig:

$$p = \frac{v}{a_0 l_c} \quad \text{Gl. 1}$$

p = kritischer Packungsparameter

v = molekulares Volumen des hydrophoben Teils

a_0 = Oberflächenbedarf zum wässrigen Medium

l_c = Länge der hydrophoben Kette

Tab. 2: Einfluß des Packungsparameters auf die Überstruktur

Molekülgeometrie	p	Struktur
Kegel	$>1/3$	sphärische Mizellen
Keil	$1/3 - 1/2$	zylindrische Mizellen
Keil	$1/2 - 1$	Vesikel
Zylinder	~ 1	planare Doppelschicht

Die Bildung von Vesikeln erfordert einen Packungsparameter von 0,5 - 1 (siehe auch Tab. 2). Dieser Packungsparameter wird nach Gl. 1 entscheidend von den Längen der einzelnen Polymerblöcke beeinflusst. Wenn der lösliche Block klein ist und somit der Krümmungsradius für eine Kugelmizelle zu groß wird, bilden sich Vesikel. Bei Vesikeln handelt es sich um Hohlkugeln, die eine Doppelschicht besitzen. Sie sind damit den biologischen Zellmembranen ähnlich, die aus einer Lipiddoppelschicht bestehen. Die Werte des Packungsparameters für die Vesikel und die Polymerpartikel lassen sich mit Hilfe einfacher geometrischer Formeln beweisen.

Für eine Doppelschicht, also eine lamellare Struktur, gilt für das Volumen und die Fläche der Lamelle folgendes:

2. Theorie

$$V = L^2 \cdot l = Z \cdot v \quad \text{Gl. 2}$$

$$A = L^2 = a_0 \cdot Z \quad \text{Gl. 3}$$

V = Volumen

L = Länge

l = Höhe (gegeben durch die hydrophobe Kette)

Z = Zahl der Polymere

A = Fläche

Wenn diese Gleichungen durch entsprechendes Umformen in Gl. 1 eingesetzt werden, ergibt sich für p :

$$p = \frac{v}{a_0 \cdot l} = \frac{L^2 \cdot l \cdot Z}{Z \cdot L^2 \cdot l} = 1 \quad \text{Gl. 4}$$

In dieser Formel kürzen sich alle Elemente heraus. Daraus folgt, daß das Ergebnis 1 ist. Für einen Zylinder gelten folgende Flächen- und Volumenformeln:

$$V = L \cdot \pi \cdot l^2 = Z \cdot v \quad \text{Gl. 5}$$

$$A = L \cdot 2\pi \cdot l = a_0 \cdot Z \quad \text{Gl. 6}$$

Durch erneutes Einsetzen und Kürzen in Gl. 1 ergibt sich für einen Zylinder ein Ergebnis von $p = 0,5$. Damit ist gezeigt, daß die in Tab. 2 angegebenen Werte für ein Vesikel mathematisch korrekt sind. Zur Vereinfachung wird für ein Polymerpartikel angenommen, daß es sich um mehrere Bilayern aneinander handelt. Generell ist ein Polymerpartikel ein größeres Agglomerat des Polymeres. Damit ergibt sich für das Volumen folgende Formel:

$$V = L^2 \cdot x \cdot l = Z \cdot v \cdot x \quad \text{Gl. 7}$$

x = Anzahl der Doppelschichten

mit $x > 1$

2. Theorie

Die Formel für die Fläche ist dieselbe wie bei einer Doppelschicht (Gl. 3). Werden diese Formeln (3 und 7) nun in Gleichung 1 eingesetzt und entsprechend gekürzt, so bleibt $p = x$ stehen. Damit ist bewiesen, daß ein Polymerpartikel einen Packungsparameter aufweist der größer ist als 1.

Abb. 8 zeigt die unterschiedlichen Morphologien, die bei sphärischen Vesikeln auftreten können. Welche dieser Formen tatsächlich auftritt, ist abhängig von dem Oberflächenbedarf zum wässrigen Medium und dem molekularen Volumen des hydrophoben Teils. Zudem ist das Entstehen der verschiedenen Morphologien von dem verwendeten Blockcopolymer, den Präparationsbedingungen und der Präparationstechnik abhängig. Es ist außerdem möglich, in einer Probe mehr als eine der potentiellen Anordnungen zu haben.

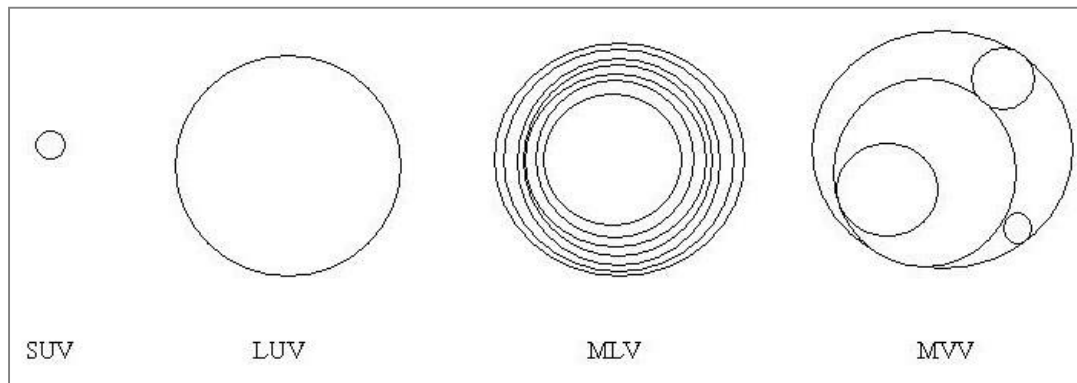


Abb. 8: Vesikelmorphologien ¹⁵

Die erste Einstufung der Vesikel erfolgt nach ihrer Größe. SUV sind small unilamellar vesicles, mit einer Größe von 20-100 nm, LUV sind large unilamellar vesicles. Diese sind größer als 100 nm. Nicht in dieser Abbildung aufgeführt sind die GUV, giant unilamellar vesicles, diese sind größer als 1 μm . Als MLV werden multilamellare Vesikel bezeichnet, während es sich bei MVV um multivesikuläre Vesikel handelt.

Wird der oben genannte Packungsparameter >1 , so entstehen Polymerpartikel, d.h. das Blockcopolymer ist nicht mehr in der Lage eine der zuvor erwähnten Überstrukturen zu bilden. Es bilden sich dann größere Agglomerate des Blockcopolymeres.

Die möglichen medizinischen Anwendungen von Vesikeln werden in Kapitel 2.5.2 aufgeführt.

2.5 Medizinische Applikationen

2.5.1 Anwendungen von Eisenoxid-Nanoteilchen ^{2,3,16}

Eisenoxid-Nanoteilchen eignen sich für eine ganze Reihe von medizinischen Anwendungen. Von den unterschiedlichen existierenden Eisenoxid-Modifikationen (siehe Kapitel 2.1) wird bevorzugt Magnetit verwendet, da diese Verbindung als Bulkmaterial bereits bewiesenermaßen

2. Theorie

biokompatibel ist. Unter der Vielzahl an möglichen Verwendungszwecken sind drei, denen in vergangenen Jahren besondere Aufmerksamkeit zuteil wurde. Diese sind:

- der gezielte Transport von Medikamenten
- die Verwendung als Kontrastmittel
- und die Hyperthermie

Allen diesen Anwendungen sind einige Grundvoraussetzungen an die verwendeten Teilchen gemein. Neben der bereits erwähnten Biokompatibilität, die auch durch die Verwendung entsprechender Liganden oder einer zusätzlichen Schicht von z.B. Aluminium- bzw. Siliciumoxiden erreicht werden kann, sollten Magnetit-Nanoteilchen, die in der Medizin Anwendung finden, über eine hohe Sättigungsmagnetisierung verfügen. Diese Sättigungsmagnetisierung ist unter anderem von der Größe und der Oberflächenmodifizierung der verwendeten Teilchen abhängig.

Von großer Wichtigkeit ist auch die Größe der verwendeten Teilchen. Zum einen, da sich unter einer Größe von etwa 15-20 nm der Magnetismus ändert und die vormals ferromagnetischen Teilchen superparamagnetisch werden (siehe Kapitel 2.2). Zum anderen, da der Körper über eine Vielzahl an Mechanismen verfügt, um Fremdkörper effizient und schnell aus seinem System auszuschleusen. Unterhalb von 10 nm werden die Teilchen durch die Nieren und Extravasation aus der Zirkulation im Blutkreislauf entfernt. Oberhalb von 200 nm werden sie von der Milz herausgefiltert oder von den Phagocyten beseitigt. Zudem steigt mit der Größe auch das Risiko einer Arterienverstopfung (siehe Kapitel 2.5.2.) Dabei ist zu bedenken, daß für diese Mechanismen der Durchmesser der Nanoteilchen inklusive der sie umgebenden Liganden entscheidend ist.

Je nach gewünschter Applikation muß zudem die Oberfläche der Teilchen entsprechend funktionalisiert werden. Dies kann zum Beispiel durch das Anbinden von Antikörpern geschehen.

Der Transport von Medikamenten mittels zusätzlicher Transportmoleküle oder auch größeren Vehikeln wird allgemein als Wirkstofftransport bezeichnet. Der Wirkstofftransport ist gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen im Vorteil, da die meisten Medikamente ungewünschte Nebenwirkungen verursachen, die minimiert werden könnten, wenn der Wirkstoff nur am Zielort freigesetzt wird. Eine mögliche Methode wäre es, den Wirkstoff direkt an seinen Zielort zu lenken, ein anderer Weg ist es, den Wirkstoff durch Rezeptoren freizusetzen, die sich nur an bestimmten Zelltypen befinden (siehe Kapitel 2.5.2). Die magnetischen Nanoteilchen können aber auch nach der Verabreichung an den Patienten mittels eines magnetischen Feldes durch seinen Körper gelenkt werden, bis sie den zu therapierenden Bereich erreicht haben. Diese Vorgehensweise wurde bereits im Tierversuch erprobt.

Die Hyperthermie ist ein Verfahren das bereits Hippokrates zur Behandlung von Oberflächentumoren empfahl. Das Wort Hyperthermie stammt aus dem griechischen und

2. Theorie

bedeutet „Überhitzen“. Somit ist Hyperthermie auch erst einmal die allgemeine Bezeichnung für alle medizinischen Verfahren, bei denen das betroffene Gewebe überhitzt wird. Im nächsten Abschnitt soll hauptsächlich auf die hyperthermischen Methoden mit Hilfe von magnetischen Nanoteilchen eingegangen werden, die momentan von verschiedenen Gruppen erforscht werden. Bei der Verwendung von Nanoteilchen gibt es zwei mögliche Formen der Hyperthermie. Die erste ist eine milde Hyperthermie, bei der das zu behandelnde Gewebe auf 41-46 °C erhitzt wird. Diese Methode wird angewendet, um eine Antwort des Immunsystems herauszufordern. Die zweite Behandlungsmöglichkeit ist die Thermoablation. Hierbei wird das betroffene Gewebe auf 46-56 °C erhitzt. Es wird damit eine direkte Zerstörung der Zellen eingeleitet entweder durch den Zelltod oder durch die Gerinnung. Beide Verfahren sollen in der Krebstherapie eingesetzt werden. Vor allem in der Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie ist die Hyperthermie aussichtsreich, da durch sie der Tumor geschwächt wird und seine Reparaturmechanismen gestört werden können.

Für die Anwendungen von magnetischen Nanoteilchen in der Hyperthermie sind im Prinzip unterschiedliche Wege denkbar. So z.B die direkte Injektion in den Tumor oder die intrazelluläre Hyperthermie, bei der entsprechend funktionalisierte Nanoteilchen verwendet werden würden, um den Tumor direkt anzusteuern. Ersteres ist nur eine Option, wenn es sich um gut sichtbare Krebsgeschwüre handelt, die durch eine Injektion gezielt zu erreichen sind. Letzteres ist bei entsprechender Oberflächenfunktionalisierung auch für die Behandlung von weitverteilten Metastasen geeignet.

Nachdem die magnetischen Nanoteilchen über einen geeigneten Mechanismus in das zu behandelnde Gewebe appliziert wurden, erfolgt die Wärmeerzeugung über ein externes alternierendes Magnetfeld. Durch welchen Mechanismus die Wärme entsteht, ist dabei maßgeblich von dem Magnetismus und damit der Größe der verwendeten Teilchen abhängig. Bei superparamagnetischen Nanoteilchen, wie sie auch in dieser Arbeit synthetisiert wurden, kann die Wärme nicht über den bei ferro- und ferrimagnetischen Teilchen üblichen Hystereseverlust entstehen, da dafür Dömanengrenzen nötig sind. Da superparamagnetische Nanoteilchen nur aus einer Dömane bestehen, tritt hier ein anderer Mechanismus der Wärmeerzeugung in Kraft. Bei diesem System sorgt das externe Magnetfeld für eine Rotation der magnetischen Momente durch die Überwindung einer Energiebarriere (siehe auch Kap. 2.2):

$$E = K V \quad \text{Gl. 8}$$

E: Energie

K: Anisotropiekonstante

V: Volumen des magnetischen Kerns

2. Theorie

Wie in Abbildung 9 zu sehen ist, rotieren nur die magnetischen Momente und nicht die Nanoteilchen selbst. Dabei sorgt das externe Magnetfeld für eine gerichtete Rotation, die die normalerweise vorhandene statistische Rotation ersetzt.

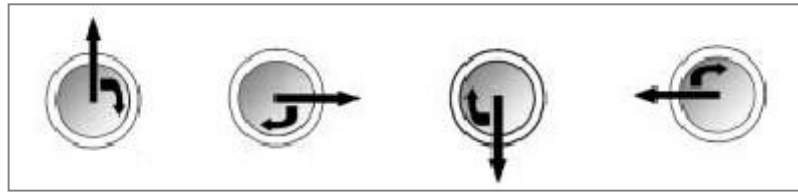


Abb. 9: Néel-Rotation eines superparamagnetischen Teilchens

Diese Energie wird als Wärme abgeführt, wenn das System in seine Gleichgewichtsorientierung zurückkehrt. Dieser Vorgang wird als Néel-Relaxation bezeichnet.

Die dritte mögliche Anwendung von superparamagnetischen Nanoteilchen in der Medizin ist die Verwendung als Kontrastmittel beim magnetic resonance imaging. Das MRI macht die NMR-Signale der Wasserprotonen im Gewebe sichtbar. Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Effekt eines starken statischen Magnetfeldes mit einer Stärke von bis zu 2 T und einem transversalen Radiofrequenzfeld. Nach einer sogenannten Radiofrequenzsequenz wird der Netzmagnetisierungsvektor wieder von dem Magnetfeld beeinflusst und versucht in seinen Gleichgewichtszustand zurückzukehren, indem er sich an dem Magnetfeld ausrichtet. Dieser Prozeß wird als Relaxation bezeichnet. Diese Relaxation kann in zwei verschiedene Prozesse aufgeteilt werden:

- T1-Erholung (longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation)
- T2-Zerfall (transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation)

Die T1-Erholung wird auch als longitudinale Relaxation bezeichnet. Hierbei kehrt die longitudinale Magnetisierung in die Ausrichtung zum Magnetfeld zurück. Bei der zugehörigen Zeitkonstante T1 handelt es sich um die Zeit, die das System benötigt, damit 63 % der longitudinalen Magnetisierung ihren Gleichgewichtszustand im Magnetfeld zurückerlangt haben. Die zuvor von den Protonen absorbierte Energie wird durch diesen Prozess an das umgebende Gewebe abgegeben. Abb. 10 zeigt das Verhalten der Spins bei der longitudinalen Relaxation.

2. Theorie

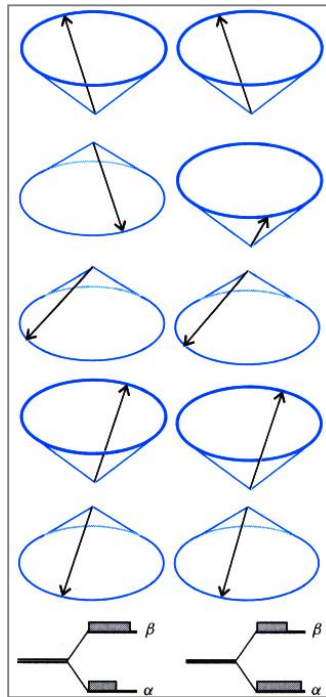


Abb. 10: Longitudinale
Relaxation

In Abb. 10 sind auf der linken Seite die Spins und die Besetzungen der Energieniveaus außerhalb des Gleichgewichtes zu sehen. Dabei gibt es mehr β -Spins als α -Spins. Auf der rechten Seite sind die Spins nach ihrer Relaxation abgebildet. Hierbei ist deutlich zu erkennen, daß entsprechend der Boltzmann-Verteilung es nun wieder mehr α -Spins als β -Spins gibt, das System ist somit zu seinem Gleichgewichtszustand zurückgekehrt.

Der T2-Zerfall ist auch unter dem Begriff der transversalen Relaxation bekannt, da hiermit die Abnahme der transversalen Magnetisierung bezeichnet wird. Wenn die transversale Magnetisierung 37 % ihres Anfangszustandes erreicht hat, ist die Zeit T2 erreicht. In Abb. 11 sind die Spins vor und nach einer transversalen Relaxation zu sehen.

2. Theorie

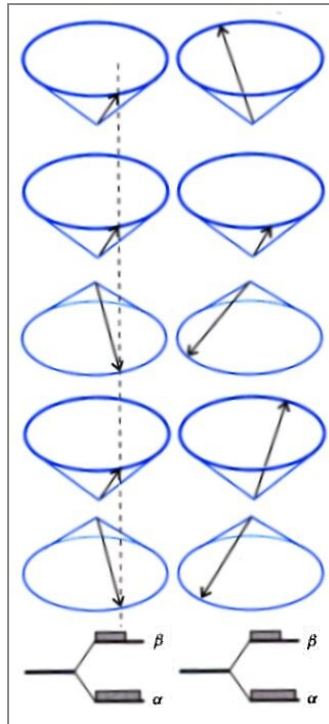


Abb. 11: Transversale Relaxation

Im Gegensatz zur longitudinalen Relaxation bleiben bei der transversalen Relaxation die Besetzungen der beiden Zustände (α - und β -Spins) die ganze Zeit über gleich. Dies ist auch am unteren Bildrand von Abb. 11 zu erkennen. Auf der linken Seite ist das System wieder vor der Relaxation abgebildet. In diesem Fall haben die Spins zueinander eine Phasenbeziehung, daß heißt es liegt eine geordnete Verteilung der Spins vor. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die relaxierten Spins zu sehen, die nun wieder in eine ungeordnete Verteilung übergegangen sind. Die Aufnahmen, die mittels MRI angefertigt werden, können je nach vorliegender Fragestellung T1 oder T2 gewichtet werden.

Es ist möglich MRI ohne den Zusatz externer Kontrastmittel anzufertigen. In solchen Fällen kann das Signal durch im Körper vorhandenes paramagnetisches Material verstärkt werden. Ein Beispiel für eine solche Verbindung stellt das Hämoglobin dar. Hämoglobin ist in seiner oxygenierten Form diamagnetisch und schwächt somit das MR-Signal, während die desoxigenierte Variante paramagnetisch ist und verstärkend auf das MR-Signal wirkt. Durch diesen Effekt des Hämoglobins lassen sich zum Beispiel Scans des Gehirns durchführen.

Für die gewichteten Messungen lassen sich unterschiedliche Verbindungsklassen verwenden. So werden für T1 gewichtete Aufnahmen Gd-Chelatkomplexe verwendet. Für T2 gewichtete Scans finden hingegen superparamagnetische Nanoteilchen Anwendung. Diese ähneln herkömmlichen paramagnetischen Materialien, da ihre Magnetisierung verschwindet, sobald das Magnetfeld entfernt wird, jedoch ist ihr magnetisches Moment deutlich größer als das der paramagnetischen

2. Theorie

Verbindungen. Aus diesem Grund erhöhen sie die Relaxationsraten der umgebenden Protonenspins des Wassers deutlich stärker als die Gd-Verbindungen. Die Nanoteilchen bewirken eine Signalverminderung in T2 gewichteten Aufnahmen und es ergeben sich somit negative Kontrastbilder. Dies läßt sich in etwa dadurch erklären, daß die Teilchen ein heterogenes Magnetfeld entwickeln, durch welches Wasser diffundiert. Die Protonen des Wassers werden durch das Magnetfeld aus ihrer Phase gebracht und erhalten dadurch ein verkürztes T2. Diese Dephasierung der magnetischen Momente entsteht durch die unterschiedlichen Larmorfrequenzen. Welche Methode verwendet wird, hängt maßgeblich vom zu untersuchenden Gewebe und dem Diagnoseziel ab. So eignen sich für Untersuchungen des Fettgewebes eher T1 gewichtete Scans, während Krebszellen besser mit T2 gewichteten Aufnahmen diagnostiziert werden können.

2.5.2 Anwendungen von Vesikeln ^{4,17}

Vesikel eignen sich vor allem für den Medikamententransport und die Gentransfektion. Wie auch bei den Nanoteilchen (siehe Kapitel 2.5.1) gilt es einige grundsätzliche Faktoren zu beachten, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Dabei befinden sich vor allem Lipidvesikel, auch Liposome genannt, in der Erforschung. Die ersten dieser liposomalen Systeme sind bereits in der Verwendung und eine entsprechend größere Anzahl befindet sich in den klinischen Testphasen.

Ein erfolgreiches vesikuläres System muß in der Lage sein, den Wirkstoff solange zu binden, bis der Zielort erreicht ist. Dies ist zum einen wichtig, da sich sonst die Wirksamkeit des verwendeten Medikamentes reduziert und zum anderen, weil eine zu frühe Freisetzung am falschen Ort zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Um ihr Zielorgan sicher zu erreichen, müssen die Vesikel lange genug in der Blutzirkulation verbleiben. Sie müssen daher in der Lage sein, sowohl die Milz als auch die Leber zu umgehen, die in solchen Fällen tätig werden. Zudem dürfen die Vesikel nicht größer sein als 100 nm, da sie in der Lage sein müssen durch die endothelialen Kapillaren zu diffundieren, um zu den Zellen zu gelangen. Eine Ausnahme bilden hierbei größere Tumore, da diese sehr porös sind und somit auch größere Vesikel aufgenommen werden könnten.

Für die Gentransfektion ist es wichtig die Vesikel noch weiter zu modifizieren, damit das fremde Genmaterial in die Zelle eingeschleust werden kann. Ein entscheidendes Hindernis bilden in diesem Fall die Zellmembran und die Kernmembran. Ein Vorteil bei der Verwendung von Blockcopolymer-vesikeln ist dabei die lange Haltbarkeit unter sterilen Bedingungen, die bei eintropfenden Lipidformulierungen nicht erreicht werden kann. Bisher zeigen solche Blockcopolymer-systeme jedoch nicht die erwünschte Transfektionseffizienz. Diese Effizienz ist im Falle der Liposome noch bedeutend höher.

2. Theorie

Bisher sind noch keine Vesikel in die klinische Testphase gelangt, die ihren Wirkstoff optimal am Zielort freisetzen. Optimal heißt in diesem Fall, daß die Freisetzung nur an einem speziellen Zielort von statten geht und daß die Freisetzung im richtigen Zeitintervall liegt. Um überhaupt zu erreichen, daß die Freisetzung nur am gewünschten Ort startet, muß der Auslöser möglichst spezifisch für diese Region sein und die Vesikel müssen empfindlich auf diesen Auslöser reagieren. Als Auslösemechanismen kommen unterschiedliche Vorgänge in Frage. Da wäre zum Beispiel die Formation von Defekten innerhalb der Doppelschicht, eine Phasenumwandlung (z.B. vom Vesikel in eine hexagonale Phase) oder die Fusion mehrerer Vesikel, bei der während der Verschmelzung die Vesikel undicht werden. Als Auslöser für die Vorgänge gibt es wiederum mehrere Möglichkeiten. Dabei lassen sich diese in interne und externe Auslöser differenzieren. Als externe Auslöser gäbe es z.B. Hitze oder Licht und als interne den pH-Wert oder eine Änderung des Redoxpotentials. Dabei besitzen die internen Auslöser den Vorteil, daß keine zusätzlichen medizinischen Geräte notwendig sind, um den Prozeß zu starten.

Von diesen Auslösern bietet sich besonders der pH-Wert an, da dieser bei Entzündungsherden und Tumorzellen saurer ist als in gesunden Körperzellen. Dieser niedrigere pH-Wert führt entweder zu einer Neutralisation von vorher anionischen Lipiden oder Polymeren und dadurch zu einer Destabilisierung oder im Falle von neutralen Vesikeln zu einer Ionisierung, die ebenfalls destabilisierend wirken kann. Diese Destabilisierung kann zu einer Oberflächenaktivierung führen, die die Fusion von mehreren Vesikeln miteinander induziert. Allerdings ist der pH-Unterschied zwischen den Zielzellen und den gesunden Zellen sehr gering, so daß Lipide oder Polymere nötig sind, die schon auf kleine Unterschiede sehr empfindlich reagieren, ohne ihren Wirkstoff zu früh freizusetzen. Dieser Mechanismus der Fusion von Vesikeln ist nur für den Transport und die Freisetzung von kleinen pharmazeutischen Molekülen denkbar und nicht für den Transport von Genen, da die Störung der Vesikel meist nicht ausreicht, um größere Moleküle freizusetzen.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

3.1 Synthese aus Eisenpentacarbonyl

Die grundsätzliche Syntheseroute ist in Kapitel 12 beschrieben ¹⁸. Es wurde versucht diese Synthese durch Variation der Temperatur und der Reaktionszeiten zu verbessern. Das Ziel war es, möglichst große und monodisperse Eisenoxid-Nanoteilchen zu synthetisieren.

Die Standardreaktion war eine Injektion des Eisenpentacarbonyls bei 170-200 °C. Bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung für 20-60 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 40-240 Minuten bei 300 °C unter Rückfluß gerührt. Die Parameter, die in diesen Fällen demnach variiert wurden, waren die erste und die zweite Reaktionszeit. Eine Übersicht dieser Versuchsreihe ist in Tabelle 3 zu sehen.

Tab. 3: Eisenoxidsynthese aus Eisenpentacarbonyl mit Variation der ersten und zweiten Reaktionszeit

Experiment	1	2	3	4	5	6	7	8
Injektionstemperatur (° C)	170	200	180	180	180	180	180	180
1. Reaktionszeit (min)	20	20	30	60	60	60	60	60
2. Reaktionszeit (min)	60	40	240	90	90	180	120	180

Exemplarisch für diese Versuchsreihe sind die im folgenden Abschnitt näher besprochenen Synthesen.

Bei Synthese Nummer 2 wurde eine Injektionstemperatur von 200 °C verwendet, bei welcher die Reaktionsmischung 20 Minuten rührte. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 300 °C für 40 Minuten gerührt. Dies waren die kürzesten Reaktionszeiten, die in dieser Reihe gewählt wurden. Es erfolgte eine Standardaufbereitung mit einer größenselektiven Fällung (siehe Kap. 12). Die Probe war verhältnismäßig monodispers und ihre Teilchen waren durchgehend kristallin. Der Durchmesser betrug 4,0 nm.

Die Synthese mit der längsten Gesamtreaktionszeit ist die Nummer 3. Es wurde eine Injektionstemperatur von 180 °C gewählt und bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Die weitere Reaktion fand bei 300 °C für 240 Minuten statt. Die Aufarbeitung erfolgte auch in diesem Fall größenselektiv. Es ergab sich daraus ein mittlerer Durchmesser von 4,3 nm.

Synthese Nummer 4 wurde mit einer Injektionstemperatur von 180 °C durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde für 60 Minuten bei 180 °C gerührt und für 90 Minuten bei 300 °C. Die Aufarbeitung erfolgte ohne eine größenselektive Fällung. Abb. 12 zeigt eine Übersichtsaufnahme dieser Probe. In dieser Aufnahme ist deutlich zu erkennen, daß diese Probe aus zwei Fraktionen

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

bestand, eine Fraktion aus kleineren sphärischen Teilchen und eine aus größeren, die zum Teil eine dreieckige Grundform aufwiesen. Durch die Anwendung einer größenselektiven Fällung könnten monodispersere Proben dieser Synthese erhalten werden.

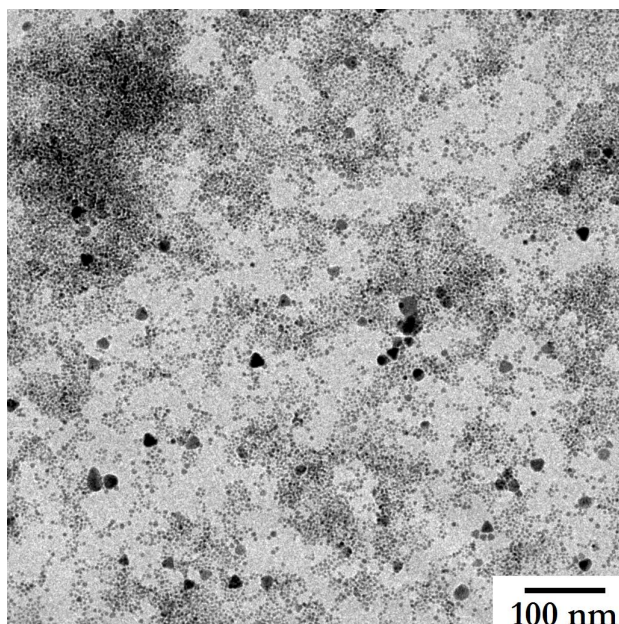


Abb. 12: TEM von Synthese 4

Synthese Nummer 7 wurde mit einer Injektionstemperatur von 180 °C und einer ersten Reaktionszeit von 60 Minuten durchgeführt. Die zweite Reaktionszeit bei 300 °C betrug 120 Minuten. Diese Synthese steht stellvertretend für alle anderen oben aufgeführten Synthesen mit einer mittleren Gesamtreaktionszeit. Die Aufarbeitung beinhaltete wieder eine größenselektive Fällung. Die Teilchen hatten einen Durchmesser von 4,8 nm. Eine Übersicht aller Ergebnisse aus Tabelle 4 zeigt die folgende Tabelle.

Tab. 4: Einfluß der Gesamtreaktionszeit auf den Teilchendurchmesser

Experiment	1	2	3	4	5	6	7	8
Gesamtreaktionszeit (min)	80	60	270	150	150	240	180	240
Teilchendurchmesser (nm)	4,2	4,0	4,3	3,7	4,4	4,6	4,8	4,3

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, daß weder die erste noch die zweite Reaktionszeit einen entscheidenden Einfluß auf die Größe der Nanoteilchen hatte. Ferner wurde gezeigt, daß sich eine relativ monodisperse Größenverteilung nur über eine größenselektive Fällung erreichen ließ. Als nächstes wurde versucht, größere Teilchen durch eine niedrigere Reaktionstemperatur zu erhalten. Die verwendeten Synthesebedingungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Tab. 5: Reaktionsbedingungen

Experiment		9	10
Injektionstemperatur	(° C)	175	175
1. Reaktionszeit	(min)	30	60
Reaktionstemperatur	(° C)	100	-
2. Reaktionszeit	(min)	60	-

Sowohl bei Synthese 9 als auch bei Nummer 10 wurden die Nanoteilchen sehr klein und wiesen einen Durchmesser von 1,9 nm bzw. 1,7 nm auf. Beide Synthesen wurden mittels größenselektiver Fällung aufgearbeitet. In Abb. 13 ist ein TEM-Bild von Synthese 10 zu sehen.

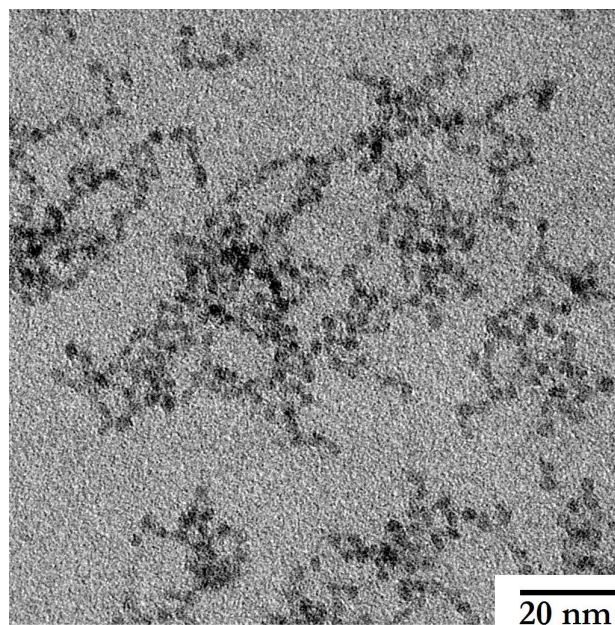


Abb. 13: TEM von Synthese 9

In Tab. 6 sind die Ergebnisse der beiden Synthesen (9 und 10) zu sehen. Es ist dabei gut zu erkennen, daß eine Absenkung der Reaktionstemperatur nicht zu dem gewünschten Ergebnis von größeren Eisenoxid-Nanoteilchen führte. Die Teilchen wurden sogar kleiner als bei den zuvor beschriebenen Synthesen (1-8), die eine Injektionstemperatur um 180 °C besaßen und eine Reaktionstemperatur von 300 °C. Keinen Einfluß hatte dabei die Verwendung einer zweiten Reaktionstemperatur, die mit 100 °C bei Synthese 9 deutlich unter der Injektionstemperatur von 170 °C lag.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Tab. 6: Ergebnisse der Niedrigtemperatursynthesen

Experiment	9	10
Teilchendurchmesser (nm)	1,9	1,7

In der letzten Versuchsreihe wurde die Reaktionslösung direkt nach der Injektion des Eisenpentacarbonyls bis zur Siedehitze erhitzt. Die Zusammenstellung dieser Synthesen ist in Tab. 7 zu sehen.

Tab. 7: Reaktionsbedingungen

Experiment	11	12	13	14	15	16
Injektionstemperatur (° C)	135	135	170	180	205	170
Reaktionstemperatur (° C)	300	300	290	300	300	310
Reaktionszeit (min)	10	90	90	90	90	60

Als Beispiele dieser Reaktionsreihe werden im folgenden Abschnitt die Synthesen 11, 12, 14 und 16 näher besprochen.

Synthese 11 unterschied sich von den anderen Synthesen in dieser Reihe durch die kurze Reaktionszeit, die nur 10 Minuten betrug. Außerdem wurden abweichend von der in Kap. 12 beschriebenen Standardsynthese 10 g n-Hexadecylamin eingesetzt, statt der üblichen 7 g. Es handelte sich dabei generell um einen Überschuß an n-Hexadecylamin, da dies nicht nur als Ligand, sondern auch als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Injektion von Eisenpentacarbonyl fand bei 135 °C statt, anschließend wurde die Reaktion auf 300 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 10 Minuten gerührt. Während der Aufarbeitung wurde gröbenselektiv gefällt. In Abb. 14 ist eine TEM-Aufnahme dieser Probe zu sehen. Die Nanoteilchen hatten einen Durchmesser von 4,0 nm. Die gröbenselektive Fällung war nicht ganz ausreichend, da einige größere Teilchen in der Probe verblieben waren.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

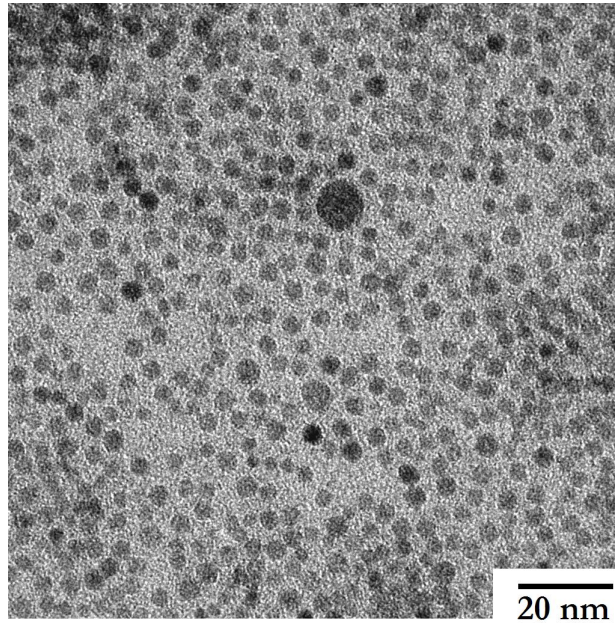


Abb. 14: TEM von Synthese 11

Bei Synthese 12 wurden wieder 7 g Hexadecylamin eingesetzt und eine Reaktionszeit von 90 Minuten verwendet. Die weiteren Bedingungen waren mit Synthese 11 identisch. Allerdings wurde diese Synthese nicht über eine größenselektive Fällung aufgearbeitet. In Abb. 15 ist eine TEM-Aufnahme abgebildet. Durch die fehlende größenselektive Aufarbeitung war die Probe sehr polydispers. Die Durchmesser der Teilchen reichte bis etwa 20 nm.

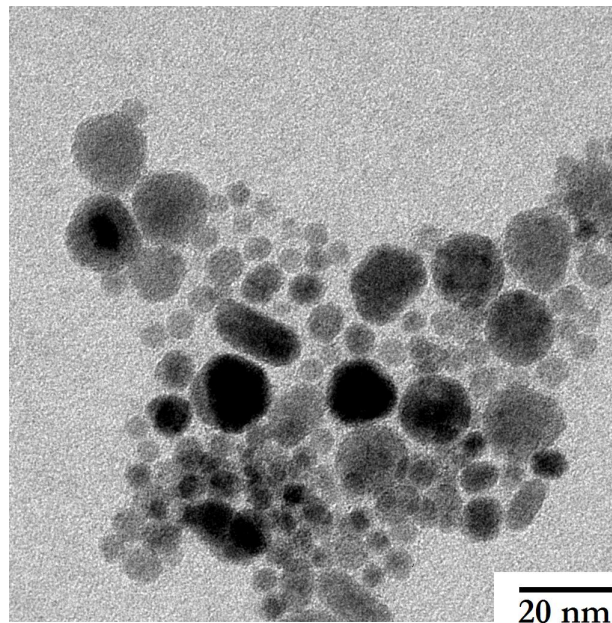


Abb. 15: TEM von Synthese 12

Die Reaktionsbedingungen von Synthese 14 entsprachen denen von Synthese 12, mit dem Unterschied, das hierbei eine Injektionstemperatur von 180 °C verwendet wurde. Die

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Aufarbeitung erfolgte mit einer unvollständigen größenselektiven Fällung, wie in Abb. 16 deutlich wird. In Abb. 16 ist das TEM-Bild dieser Probe zu sehen. In der darauffolgenden Abbildung (17), ist ein Größenverteilungs-Histogramm dieser Probe abgebildet. Die Teilchen hatten eine Größe von durchschnittlich 7,1 nm. Das Histogramm zeigt deutlich, wie uneinheitlich die Probe in Bezug auf die Teilchengröße war.

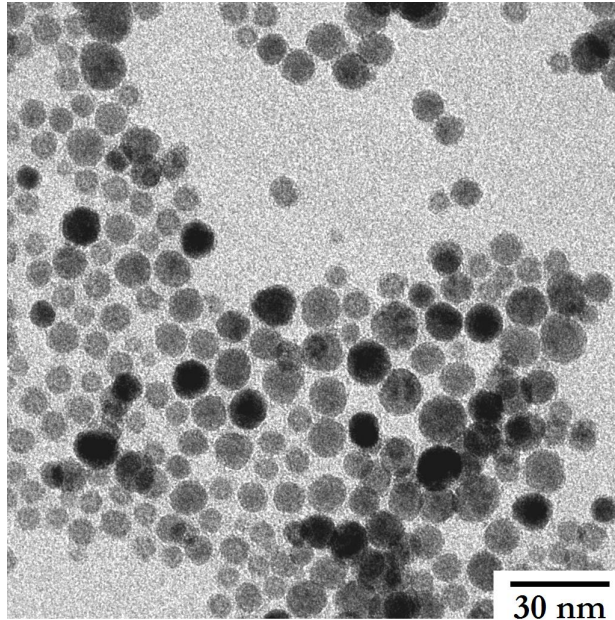


Abb. 16: TEM von Synthese 14

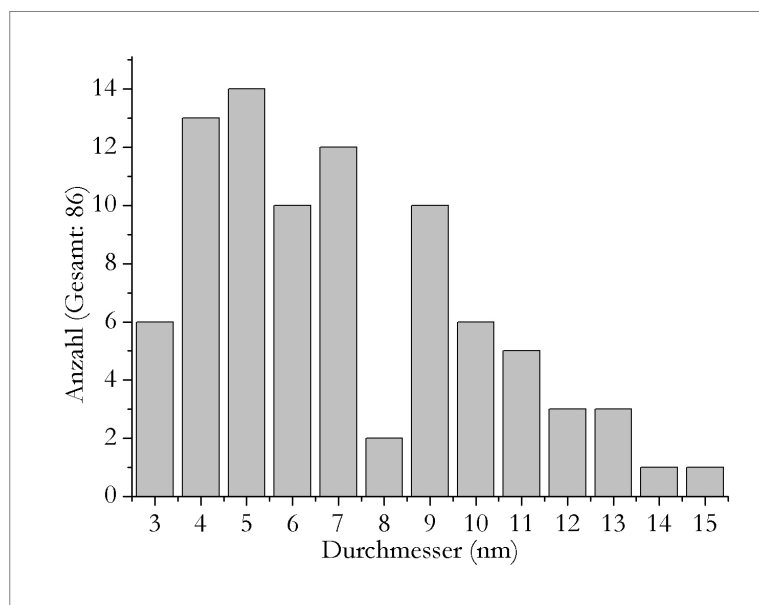


Abb. 17: Histogramm von Synthese 14

Die letzte Synthese war Nummer 16. Bei Synthese 16 wurde bei 170 °C das Eisenpentacarbonyl injiziert. Um eine höhere Reaktionstemperatur zu erreichen, wurde statt n-Hexadecylamin (Siedepunkt: 322,5 °C) Octadecylamin (Siedepunkt: 346,8 °C) verwendet. Außerdem wurden 6 ml

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Diphenylether (Siedepunkt: 258 °C) eingesetzt¹⁹. Die Reaktionstemperatur lag bei 310 °C. Eine höhere Reaktionstemperatur war wegen des Diphenylethers nicht möglich. Die Reaktionszeit betrug 60 Minuten. Die Aufarbeitung erfolgte ohne größenselektive Fällung. Die Eisenoxid-Nanoteilchen hatten einen Durchmesser von 11,6 nm.

In Tab. 8 sind die Ergebnisse der eben beschriebenen Reaktionsreihe noch einmal aufgelistet.

Tab. 8: Ergebnisse der Hochtemperaturreihe

Experiment	11	12	13	14	15	16
Reaktionstemperatur (° C)	300	300	290	300	300	310
Reaktionszeit (min)	10	90	90	90	90	60
Durchmesser (max) (nm)	4,0	7,1	14,1	7,1	5,8	11,6

Anhand dieser Tabelle ist zu sehen, daß bei ausreichender Reaktionszeit eine hohe Reaktionstemperatur größere Eisenoxid-Nanoteilchen begünstigt.

Abschließend läßt sich festhalten, das bei einer niedrigen Reaktionstemperatur (Synthesen 9 und 10) die Eisenoxid-Nanokristalle nur eine Größe von ungefähr 2,5 nm erreichen. Bei Verwendung einer ersten niedrigen Reaktionstemperatur und einer höheren zweiten Reaktionstemperatur lassen sich Größen von etwa 4-5 nm erzielen. Wird die Reaktion ohne die niedrigere Reaktionstemperatur durchgeführt und nur die höhere (ca. 300 °C) verwendet, wachsen die Nanoteilchen auf maximal 20 nm an. Dabei ist zu beachten, daß all diese Proben eine hohe Polydispersität aufwiesen (s. Abb. 15), so daß die Durchschnittswerte in Tab. 8 dementsprechend niedriger ausfielen. Die einzige Ausnahme bildete hierbei Probe 13, da hier eine vollständige größenselektive Fällung während der Aufarbeitung erfolgte. Voraussetzung ist hierbei eine ausreichend lange Reaktionszeit, da bei einer Reaktionszeit von nur 10 Minuten die Teilchen wieder nur einen Durchmesser von etwa 4 nm erreichten. Es könnte möglich sein, durch die Verwendung einer Reaktionstemperatur zwischen 175 °C und 300 °C die Nanoteilchen in Größen zu erhalten, die zwischen den extremen Größen der Niedrigtemperatursynthesen und der Hochtemperatursynthesen liegen. Das Wachstum der Teilchen dürfte über Ostwald-Reifung erfolgen²⁰. Bei diesem Mechanismus wachsen die größeren Nanoteilchen auf Kosten der kleineren. Dadurch werden die Proben polydisperser. Dies war auch bei den Synthesen zu beobachten. Diejenigen, deren Resultat kleine Eisenoxid-Nanokristalle waren, zeigten eine enge Größenverteilung. Synthesen, die zu größeren Teilchen führten, wiesen eine sehr breite Verteilung der Größen auf. Dies ist im Einklang mit der Ostwald-Reifung. Als erstes entstehen die Kristallkeime, die dann auf eine gewisse Größe anwachsen. Wenn nach dieser anfänglichen Phase durch die Reaktionsbedingungen noch weiteres Wachstum induziert wird, wächst ein Teil der Nanoteilchen, während der andere Teil kleiner wird. Dies wird möglich durch ein

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Gleichgewicht zwischen der Reaktionslösung und den bereits gebildeten Kristallkeimen. Infolge dessen verbreitert sich die Größenverteilung.

Um monodisperse Proben zu erhalten, ist es notwendig, während der Aufreinigung der Eisenoxid-Nanoteilchen eine größenselektive Fällung durchzuführen, da insbesondere die Hochtemperatursynthesen sonst eine sehr breite Größenverteilung aufweisen.

3.2 Synthese aus Eisentrisacetylacetonat

Die zweite Syntheseroute zur Darstellung von Eisenoxid-Nanoteilchen setzte als Precursor Eisentrisacetylacetonat ein. Die Standardsynthese ist in Kap. 12 beschrieben ²¹. Wie im vorherigen Kapitel war das erste Ziel möglichst große und monodisperse Nanoteilchen zu erhalten. In der zweiten Versuchsreihe wurde eine Ansatzvergrößerung der Synthese durchgeführt um festzustellen, ob die Qualität der Teilchen auch beim up-scaling erhalten bleibt. Um die Größe zu beeinflussen, wurde die Reaktionstemperatur, die Menge an eingesetztem Oleylamin und die Reaktionszeit verändert. In Tab. 9 sind die Versuche zusammengefasst dargestellt.

Tab. 9: Reaktionsbedingungen

Experiment	17	18	19	20	21	22
1. Reaktionstemperatur (° C)	-	-	170	200	220	200
1. Reaktionszeit (min)	-	-	60	60	60	60
2. Reaktionstemperatur (° C)	265	270	260	260	260	265
2. Reaktionszeit (min)	60	130	90	90	90	180
3. Reaktionstemperatur (° C)	-	-	-	-	-	200
3. Reaktionszeit (min)	-	-	-	-	-	1020
Menge an Oleylamin	einfach	einfach	doppelt	doppelt	doppelt	einfach

Bei den Synthesen 17 und 18 wurde keine erste Reaktionstemperatur verwendet, sondern die Reaktion direkt auf 265 °C bzw. 270 °C erhitzt. In diesen Fällen entstanden Eisenoxid-Nanoteilchen mit einem Durchmesser von 4,1 nm und 2,9 nm. In den Synthesen 19-21 wurde jeweils die doppelte Menge an Oleylamin verwendet sowie eine erste Reaktionstemperatur zwischen 170 °C und 220 °C. Die hierbei entstandenen Nanoteilchen besaßen einen Durchmesser zwischen 3,8 und 4,3 nm. Die letzte Synthese dieser Reihe (22) wurde wieder mit der einfachen Menge an Oleylamin durchgeführt. Die Gesamtreaktionszeit lag bei 1020 min und damit erheblich höher als in den vorangegangenen Synthesen (60-150 min).

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Die Teilchen, die bei dieser Synthese entstanden, waren im Durchschnitt 4,0 nm groß. Jedoch gab es eine bimodale Größenverteilung, bei der die größeren Nanoteilchen bis zu 8,4 nm maßen. Dies war damit die einzige Synthese dieser Reihe, bei der etwas größere Teilchen entstanden waren. Abb. 18 zeigt eine TEM-Aufnahme dieser Synthese.

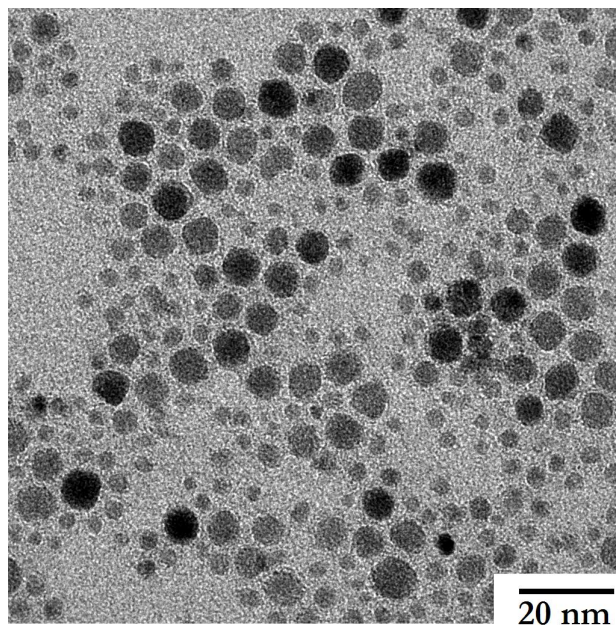


Abb. 18: TEM von Synthese 22

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tab. 10 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 10: Ergebnisse

Experiment	17	18	19	20	21	22
Durchmesser (nm)	4,1	2,9	3,8	3,9	4,3	4,0

Anhand der Ergebnisse der ersten Versuchsreihe mit dieser Syntheseroute ist zu erkennen, daß es anders als bei der Synthese mit Eisenpentacarbonyl keinen Einfluß auf die Größe der Nanoteilchen gab, wenn die erste Reaktionstemperatur ausgelassen wurde und die zweite Reaktionstemperatur hoch gewählt wurde. Ebenso hatte eine Variation der ersten Reaktionstemperatur zwischen 170 °C und 220 °C keinen erkennbaren Einfluß auf die Größe der dargestellten Eisenoxid-Nanoteilchen. Dasselbe läßt sich für eine Verdopplung des Liganden Oleylamin feststellen. Eine leichte Vergrößerung der Teilchen ließ sich nur durch eine Verlängerung der Gesamtreaktionszeit erzielen. Dabei entstand eine bimodale Verteilung, die größere Nanoteilchen enthielt als die übrigen Proben dieser Reihe. Dies spricht dafür, daß die Kinetik des Teilchenwachstums sehr viel langsamer als bei der Eisenpentacarbonylsynthese war.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Die zweite Versuchsreihe mit Eisentrisacetylacetonat diente zum Up-scaling der Reaktion. Hiermit sollte getestet werden, welchen Einfluß eine Vergrößerung des Reaktionsansatzes auf die Qualität der hergestellten Nanoteilchen hat. Die genauen Reaktionsbedingungen sind in Tab. 11 abgebildet.

Tab. 11: Reaktionsbedingungen

Experiment	23	24	25
1. Reaktionstemperatur (° C)	200	200	205
1. Reaktionszeit (min)	60	60	60
2. Reaktionstemperatur (° C)	260	255	250
2. Reaktionszeit (min)	90	90	90
Ansatzgröße	einfach	fünffach	zehnfach

Synthese 23 stellt die Ausgangsreaktion dar. Die erste Reaktionstemperatur lag bei 200 °C. Diese Temperatur wurde für 60 min gehalten. Die zweite lag bei 260 °C. Hierbei wurde die Reaktion für 90 min gerührt. Die resultierenden Teilchen hatten einen Durchmesser von 3,4 nm.

Die zweite Synthese wurde mit einer fünffachen Ansatzgröße durchgeführt. Die dabei entstandenen Teilchen hatten einen Durchmesser von 3,3 nm. Die letzte Synthese dieser Reihe (25) wurde mit der zehnfachen Ansatzgröße durchgeführt. Wie in Abb. 19 zu sehen, ergab sich dabei keine Verschlechterung der Teilchenqualität bezüglich der Polydispersität. Die Teilchen hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 4,7 nm.

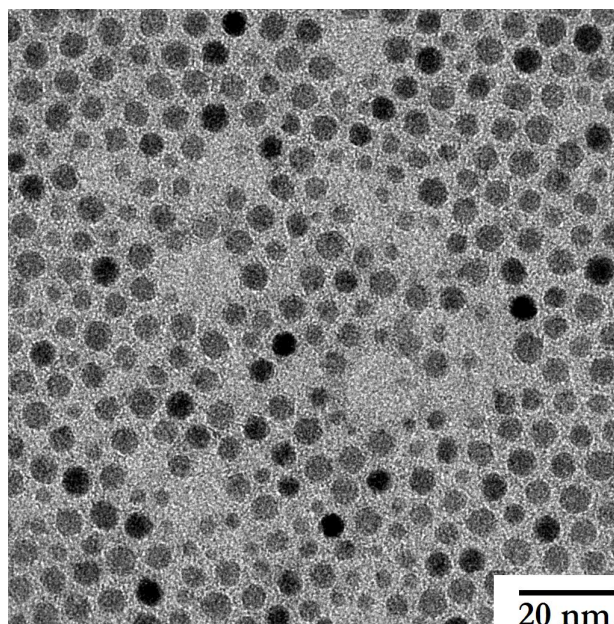


Abb. 19: TEM von Probe 25

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tab. 12.

Tab. 12: Ergebnisse

	23	24	25
Durchmesser (nm)	3,4	3,3	4,7

Das up-scaling der Reaktion ist problemlos durchführbar. Dabei ist nur eine geringe Veränderung der Teilchengröße festzustellen und die Polydispersität der Probe leidet nicht unter dem vergrößerten Ansatz. Dies zeigt, daß ein up-scaling bei dieser Synthese möglich ist, ohne einen nennenswerten Qualitätsverlust zu beobachten.

3.3 Oxidationsstufe des Eisens

Wie in der Theorie beschrieben, gibt es im wesentlichen drei verschiedene Sauerstoffverbindungen des Eisens. Von diesen drei möglichen Verbindungen sind jedoch nur zwei unter Standardbedingungen stabil. Wüstit (Fe_{1-x}O) zersetzt sich unter normalen Bedingungen. Es ist daher anzunehmen, daß es sich bei den dargestellten Nanoteilchen entweder um Magnetit (Fe_3O_4) oder um Hämatit (Fe_2O_3) handelte. Da es aufgrund der Röntgenfluoreszenz (Cu- K_α regt Eisen zu sekundären Röntgenstrahlen an²²) nicht möglich war, von den Nanoteilchen Röntgendiffraktogramme zu messen, war die Standardcharakterisierungsmethode die Transmissionselektronenmikroskopie. Beim TEM gibt es zwei Möglichkeiten die Probenzusammensetzung zu bestimmen. Zum einen lassen sich die Netzebenen der Nanoteilchen ausmessen und den Literaturdaten für die Millerschen Indizes zuordnen. Zum anderen lassen sich die Beugungsringe vermessen und ebenfalls zu den Literaturwerten der Reflexe zuordnen. Dabei hat die Auswertung des Beugungsbildes den Vorteil, daß alle Beugungsringe in einer Aufnahme zu sehen sind, während bei den sichtbaren Netzebenen immer nur eine ganz bestimmte Netzebene pro Teilchen zu sehen ist und daher für eine genaue Bestimmung mehrere Nanoteilchen vermessen werden müssen. Außerdem läßt sich die Zusammensetzung per EDX bestimmen. Allerdings ist dieses nur für sauerstofffreie Verbindungen möglich und daher ungeeignet, um die Oxidationsstufe des Eisenoxids zu ermitteln.

In Abb. 20 ist ein typisches Beugungsbild einer Eisenoxid-Nanoteilchenprobe zu sehen. Die Werte links unten im Bild sind die Literaturdaten von Magnetit.

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

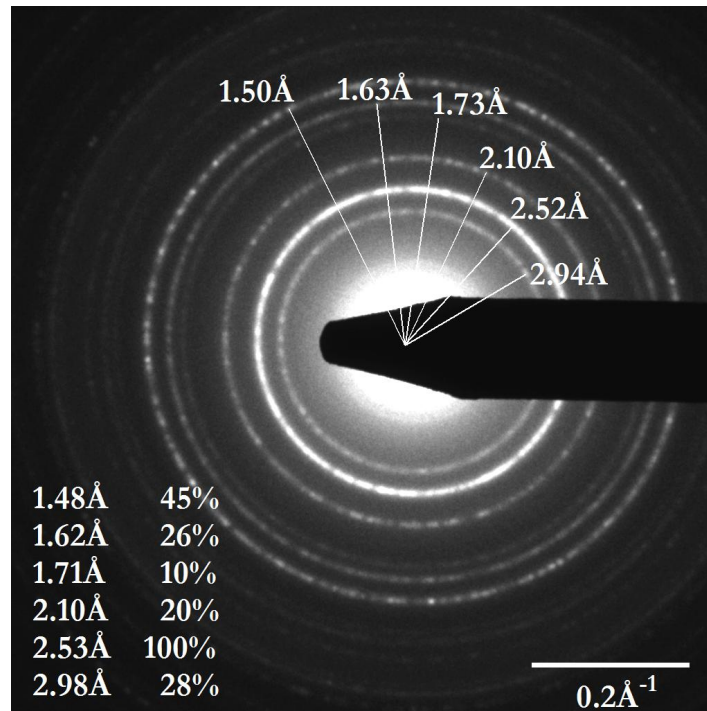


Abb. 20: Beugungsbild von Eisenoxid-Nanoteilchen

In der untenstehenden Tabellen sind die Literaturdaten von Magnetit ²³ (Tab. 13) und Hämatit ²⁴ (Tab. 14) zu sehen.

Tab. 13: Reflexliste von Magnetit
(Fe₃O₄)

hkl	D [Å]	Intensität (%)
1 1 1	4,85	6
2 2 0	2,97	28
3 1 1	2,53	100
2 2 2	2,42	11
4 0 0	2,10	32
4 2 2	1,71	16
5 1 1	1,61	64
4 4 0	1,48	80
6 2 0	1,33	6
5 3 3	1,28	20

3. Synthese von Eisenoxid-Nanoteilchen

Tab. 14: Reflexliste von Hämatit

(Fe ₂ O ₃)		
hkl	D [Å]	Intensität (%)
1 1 0	3,67	59
1 2 1	2,70	100
-1 1 0	2,51	63
2 2 2	2,29	33
1 2 0	2,20	3
2 2 0	1,84	6
1 3 2	1,69	18
-1 2 1	1,60	3
1 3 0	1,48	18
-2 1 1	1,45	10

Werden diese Reflexlisten mit den Reflexen, die auf dem Beugungsbild indiziert wurden, verglichen, so läßt sich leicht feststellen, daß diese Beugungsringe mit den Reflexen des Magnetits übereinstimmen. Als Beispiele werden die Beugungsringe bei 2,52 Å und bei 2,10 Å betrachtet. Der Beugungsring bei 2,52 Å hat die stärkste Intensität. Der stärkste Reflex des Hämatites liegt jedoch bei 2,69 Å. Der Reflex bei 2,51 Å weist nur eine Intensität von 63 % auf. Hingegen liegt der stärkste Reflex beim Magnetit bei 2,53 Å, was dem Beugungsring sehr nahe kommt. Der Beugungsring bei 2,10 Å ist deutlich schwächer als der bei 2,52 Å. Dies ist im Einklang mit den Literaturreflexen des Magnetites. Beim Magnetit liegt der 4 0 0 Reflex bei 2,10 Å und hat eine Intensität von 32 %. Beim Hämatit ist kein Reflex in diesem Bereich zu finden. Der am nächsten gelegene Reflex liegt bei 2,20 Å, allerdings hat dieser nur eine Intensität von 3 % und ist damit eindeutig zu schwach.

Da alle Beugungsbilder ähnlich aussahen, handelt es sich vermutlich bei allen Synthesen um Fe₃O₄. Allerdings ist dies nicht ganz gesichert. Es wäre auch möglich, daß ein Mischoxid vorliegt, da, wie in Kap. 2.1 erwähnt, sich die Eisenoxide strukturell sehr ähnlich sind.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

In dem folgenden Kapitel wird beschrieben, wie Eisenoxid-Nanoteilchen in die Doppelschicht von Blockcopolymervesikeln eingebettet wurden. Dabei wird von folgenden Annahmen ausgegangen:

Die verwendeten Blockcopolymere zeigten alle eine zuverlässige Bildung von Vesikeln. Es ist jedoch anzunehmen, daß sich bei der Einbettung von Fremdkörpern, wie z.B. Nanoteilchen, in die Doppelschicht der Vesikel der Packungsparameter ändern wird. Wie in Kap. 2.4 beschrieben, ist der Packungsparameter das entscheidende Kriterium dafür, ob und welche Organisationstrukturen (Vesikel, Mizellen etc.) sich bilden. Durch die Einbettung der Nanoteilchen erhöht sich das molekulare Volumen des hydrophoben Teils, während die Länge der hydrophoben Kette keine nennenswerte Veränderung erfährt und der Oberflächenbedarf zum wässrigen Medium gleich bleibt. Dies bedeutet, daß der kritische Packungsparameter durch eine Einbettung von Nanoteilchen größer wird. Da der kritische Packungsparameter für die Bildung von Vesikeln zwischen 0,5 und 1 liegen muß, ist es entscheidend, daß dieser auch nach der Einbettung der Nanoteilchen noch in diesem Bereich liegt. Durch die oben beschriebenen Veränderungen der Parameter wird der Packungsparameter durch eine Einbettung größer. Daraus folgt wiederum, daß sich für eine erfolgreiche Einbettung von Nanoteilchen in Vesikel nur Blockcopolymere eignen, deren kritischer Packungsparameter <1 ist. Eine Einbettung würde sonst eine Vergrößerung des Packungsparameters auf einen Wert über 1 bewirken, wodurch sich keine Vesikel mehr bilden, sondern nur noch Polymerpartikel.

Welchen Wert der kritische Packungsparameter ohne die Einbettung von Fremdkörpern, wie z.B. Nanoteilchen, aufweist, ist je nach verwendetem Blockcopolymer unterschiedlich. Für die Einbettung von Nanoteilchen wurden drei verschiedene Blockcopolymere verwendet. Es handelte sich um PI(53)-PEO(28) (Poly-(isopren-*block*-ethylenoxid)-9), sowie um P2VP(66)-PEO(44) und P2VP(49)-PEO(46) (Poly-(2-vinylpyridin-*block*-ethylenoxid)). Bei den Ziffern am Ende der einzelnen Blöcke handelt es sich um die Anzahl der einzelnen Wiederholungseinheiten. In der folgenden Tabelle (15) sind die entsprechenden Blocklängen sowie die Dicke der Doppelschicht aufgeführt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 15: Blocklängen und Dicke der Doppelschicht der Blockcopolymere und ihrer Vesikel

Blockcopolymer	Länge des hydrophoben Blockes	Länge des hydrophilen Blockes	Dicke der Doppelschicht (nm)
PI(53)-PEO(28)	53	28	10
P2VP(66)-PEO(44)	66	44	13
P2VP(49)-PEO(46)	49	46	10

Bei den beiden P2VP-PEO-Polymeren ist der hydrophile Block und damit der Oberflächenbedarf zum wässrigen Medium recht ähnlich. Jedoch weist das P2VP(49)-PEO(46) eine sehr viel geringere Kettenlänge des hydrophoben Blockes auf mit 49 Wiederholungseinheiten statt 66 wie beim P2VP(66)-PEO(44). Dies dürfte gemäß der Formel für den Packungsparameter (Gl. 1) zu einer Erhöhung desselben führen. Da, wie bereits oben erwähnt, eine Einbettung von Nanoteilchen zu einer Vergrößerung des Packungsparameters führen wird, aufgrund des größeren Volumens des hydrophoben Teiles, ist zu erwarten, daß P2VP(49)-PEO(46) schlechter für eine solche Einbettung geeignet ist als P2VP(66)-PEO(44). Ein direkter Vergleich mit PI(53)-PEO(28) ist indes nicht möglich, da der hydrophobe Teil eine andere chemische Struktur und damit auch einen veränderten Platzbedarf gegenüber den P2VP-PEO-Polymeren besitzt.

Neben der Veränderung des Packungsparameters dürfte die Mischbarkeit zwischen den Liganden der Nanoteilchen und dem hydrophoben Teil der Vesikeldoppelschicht entscheidend sein. Die beiden verwendeten Teilchensorten haben jeweils unterschiedliche Liganden zur Stabilisierung auf ihrer Oberfläche. Die Teilchen, denen Eisenpentacarbonyl als Precursor zugrunde liegt, tragen alle n-Hexadecylamin als Ligand. Die Teilchen, die durch eine Reduktion von Eisentrisacetylacetonat synthetisiert werden, haben hingegen Oleylamin und Ölsäure auf ihrer Oberfläche. In all diesen Fällen bindet die Säure- bzw. Aminfunktion an die Oberfläche der Nanoteilchen und dürfte demnach für die Einbettung in die Vesikel unwesentlich sein. Demnach sind die Kohlenstoffkette der Liganden und ihre Eigenschaften von Bedeutung für das Einbettungsverhalten der Eisenoxid-Nanoteilchen. Bei n-Hexadecylamin handelt es sich um eine Kohlenstoffkette aus insgesamt 16 C-Atomen, die an ihrem einen Ende eine Aminfunktion besitzt. Dieses Molekül verfügt über keine weiteren Funktionalisierungen. Dadurch, daß alle C-Atome der Kette sp^3 -hybridisiert sind, ist das Molekül frei drehbar und weist. Bei Oleylamin handelt es sich um eine Kette von insgesamt 18 C-Atomen. Damit ist diese Kette um 2 C-Atome länger als die des n-Hexadecylamins. Dieses Molekül besitzt an dem einen Ende der Kette wieder eine Aminfunktionalisierung und zusätzlich zwischen den C-Atomen 9 und 10 eine Doppelbindung. Diese Doppelbindung führt auf der einen Seite zu einer Einschränkung der

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

freien Drehbarkeit der Kette (die an der Doppelbindung beteiligten C-Atome sind sp^2 -hybridisiert). Ölsäure zeigt im Prinzip denselben Aufbau wie Oleylamin, nur daß anstelle der Aminfunktionalisierung am Kettenende hier eine Säurefunktion zu finden ist. Da die mit diesen Molekülen stabilisierten Nanoteilchen hydrophob sind, ist zu erwarten, daß die Einbettung in die Vesikel im hydrophoben Teil der Doppelschicht stattfindet. Es wurden folgende Blockcopolymeres für die Einbettung von Nanoteilchen verwendet: Poly-(isopren-*block*-ethylenoxid) und Poly-(2-vinylpyridin-*block*-ethylenoxid). Damit ist der hydrophile Block in allen durchgeführten Versuchen Polyethylenoxid. Da jedoch die Einbettung im hydrophoben Teil der Doppelschicht stattfindet, hat das Polyethylenoxid bzw. dessen Mischbarkeit mit den Liganden keinen Einfluß auf die Einbettung. Für die Einbettungseffizienz der Nanoteilchen in die Vesikel sind somit die Wechselwirkungen zwischen den Liganden und dem hydrophoben Block des Amphiphils entscheidend. Entscheidend für die Einbettung der Eisenoxid-Nanoteilchen ist somit die Mischbarkeit von den Liganden mit dem hydrophoben Block des Polymeres. Wie sich diese Mischbarkeit bei den einzelnen Kombinationen verhält, soll in den folgenden Vesikelreihen geklärt werden. Es sind jedoch keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Ligandensystemen (n-Hexadecylamin oder Ölsäure/Oleylamin) zu erwarten.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Bildung beladener Vesikel wird auch die angewandte Präparationsmethode besitzen. Für die Einbettung von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel werden drei unterschiedliche Präparationsmethoden angewandt. Die erste dieser Methoden ist die Filmmethode. Bei dieser Methode wird das eingewogene Polymer in Chloroform gelöst und mit einer Lösung der Nanoteilchen in Chloroform oder Hexan versetzt. Die entstehende organische Lösung wird einige Tage geschüttelt, bis das Chloroform vollständig verdampft ist und sich ein Film aus Polymer und Teilchen gebildet hat. Dieser Film wird mit Wasser versetzt und für einige Tage gerührt. Dabei entsteht eine trübe Lösung, die (je nach eingesetzter Teilchenkonzentration) beige bis braun ist. Der Vorteil dieser Methode ist die optimale Durchmischung von Polymer und Teilchen sowie der Umstand, daß die Teilchen sich gleich zu Beginn der Vesikelbildung einlagern müssen, um den Kontakt mit der wässrigen Phase zu vermeiden. Bei einer zu hohen Teilchenkonzentration wird durch die gute Durchmischung jedoch eine Bildung von unbeladenen bzw. niedrig beladenen Vesikeln verhindert und es kommt zur Bildung von Polymerpartikeln.

Die zweite Präparationsmethode ist die Chloroform-Methode. Wie auch bei der Filmmethode wird eine Lösung aus Chloroform hergestellt, die sowohl Teilchen als auch Polymer enthält. Diese Lösung wird anschließend mit Wasser überschichtet und für einige Tage bis zum vollständigen Verdampfen des Chloroforms gerührt. Dabei entstehen wieder Lösungen wie bereits bei der Filmmethode beschrieben. Wie auch in der Filmmethode, werden bei dieser Methode Polymer und Nanoteilchen gut durchmischt. Allerdings bleibt die hydrophobe

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Chloroformphase während der gesamten Vesikelbildung erhalten. Damit können sich die hydrophoben Nanoteilchen entweder in den hydrophoben Teil der Doppelschicht einbetten oder, wenn dies zu ungünstig ist, in der Chloroformphase anreichern. In diesem Fall können Lösungen entstehen, die einen hohen Vesikelanteil aufweisen, aber eine geringe Beladung mit Nanoteilchen. Diese Vesikel werden zu Beginn gebildet, während die Nanoteilchen sich in der Chloroformphase anreichern. Somit sind diese Vesikel (fast) unbeladen und unbeweglich. Dafür wird die Lösung hochbeladene Polymerpartikel enthalten. Die Polymerpartikel entstehen in der zweiten Phase der Selbstorganisation. In dieser Phase können sich die Teilchen nicht weiter in der Chloroformphase anreichern und werden beginnen sich in das Polymer einzubetten. Da das Verhältnis von Polymer zu Teilchen sich durch die Anreicherung verschoben hat (der Teilchenanteil ist in der Chloroformphase nun viel größer) kann das Polymer keine Vesikel mehr bilden. In der Folge bilden sich also beladene Polymerpartikel. Es ist demnach entscheidend mit welcher Geschwindigkeit die Einbettung in die Doppelschicht ablaufen kann, um eine Anreicherung in der organischen Phase zu verhindern.

Die dritte verwendete Präparationsmethode ist die Wassermethode. In diesem Fall werden Polymer und Eisenoxid-Nanoteilchen (als Feststoff) eingewogen und mit Wasser versetzt. Die entstehende Lösung wird für einige Tage gerührt, wobei wieder trübe beige bis braune Lösungen entstehen. Alternativ können die festen Nanoteilchen auch einer bereits präparierten Vesikellösung zugesetzt werden. In beiden Fällen ist keine gute Durchmischung gegeben und die Nanoteilchen kommen zu Beginn der Vesikelbildung in jedem Fall mit der wässrigen Phase in Kontakt. Entweder verbleiben die Eisenoxid-Nanoteilchen nun als Niederschlag in der Lösung oder es ist ihnen möglich sich in die Doppelschicht der Vesikel einzubetten. In jedem Fall wird diese Methode am empfindlichsten auf die äußeren Bedingungen reagieren, so daß es zu großen Schwankungen in den Ergebnissen kommen kann (siehe auch weiter unten: Einfluß der Rührbedingungen).

In wiefern sich der Packungsparameter bei der Einbettung von Nanoteilchen in die Doppelschicht der Vesikel ändert, hängt vor allem von der verwendeten Menge an Nanoteilchen ab. Je mehr Nanoteilchen in die Doppelschicht eingebettet werden sollen, desto weiter passt sich der kritische Packungsparameter an und dessen Wert erhöht sich. Ab einer gewissen Konzentration an Teilchen bezogen auf die eingesetzte Konzentration an Polymer wird der Packungsparameter größer als 1 werden. Damit wird die Bildung von Vesikeln unterbunden und es werden nur noch Polymerpartikel gebildet, die dann aufgrund des Packungsparameters für diese Organisationsform auch hoch beladen existieren können. Wenn der Packungsparameter durch die Einbettung der Nanoteilchen etwa bei 1 oder etwas darüber liegt, kann es zur Bildung von metastabilen Proben kommen. Dies bedeutet, daß sich zuerst beladene und bewegliche Vesikel bilden, die sich aber im Laufe der Zeit zu Polymerpartikeln umorganisieren. Die anfänglich gebildeten beladenen Vesikel destabilisieren sich in diesem Fall zu der stabileren Form

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

der Polymerpartikel. Dies wird nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich passieren, in dem die Konzentration für die Bildung stabiler Vesikel zu hoch ist, für die Bildung von beladenen Partikeln zu Beginn jedoch zu niedrig. Um diesen Einfluß abzuschätzen, wird der Teilchengehalt eingeführt. Diese Größe drückt aus, wieviel Milligramm Nanoteilchen pro Milligramm Polymer eingesetzt werden.

Neben der Konzentration der Teilchen dürfte auch ihre Größe einen Einfluß besitzen. Dabei wird dieser Einfluß nicht so sehr auf die Einbettung an sich wirken, denn in jedem Fall füllen die Nanoteilchen mit ihrer Größe den hydrophoben Teil der Doppelschicht gut aus. Vielmehr wird die Größe eine entscheidende Bedeutung für die magnetische Bewegung der beladenen Vesikel haben. Alle verwendeten Nanoteilchen zeigten ein eindeutiges magnetisches Verhalten. Werden die Nanoteilchen aber in Vesikel eingebettet, so muß ihre Magnetisierung und damit ihre Bewegung im magnetischen Feld nicht nur für sie selbst ausreichen, sondern auch für die viel größeren Vesikeln (die Nanoteilchen lagen zwischen 3,4 und 14,1 nm, die Vesikel im Bereich von einigen Mikrometern). Daß heißt die magnetische Kraft muß stark genug sein, um die Reibung und die Brownsche Molekularbewegung der Vesikel zu überwinden. Bei den Teilchen handelt es sich um eine superparamagnetische Substanz. Der genaue Wert ihrer Sättigungsmagnetisierung ist jedoch von der Größe der Nanoteilchen abhängig und wächst mit der Größe der Teilchen. Welcher Durchmesser dabei notwendig ist, wird in den folgenden Vesikelreihen gezeigt werden. Dabei ist außerdem zu bedenken, daß für die beiden eingesetzten Teilchensorten nicht der gleiche Minstdurchmesser gelten muß, da die Oberflächenmodifizierung der Teilchen durch ihre Liganden unterschiedlich ist. Um die Überwindung der Reibung und der Brownschen Molekularbewegung zu erleichtern, ist es zweckmäßig die Lösung vor der Analyse leicht zu erwärmen. Durch diese Erwärmung sinkt die Viskosität der Lösung, so daß eine geringere Magnetisierung zur Überwindung der Reibung benötigt wird, da die Beweglichkeit der gesamten Lösung durch die Erwärmung erhöht wurde.

Nicht zuletzt ist die Bildung guter Vesikellösungen auch von den Rührbedingungen abhängig. Nur bei einer guten Durchmischung können sich ideal beladene Vesikel bilden. Die Rührbedingungen werden hierbei zum einen durch die Rührgeschwindigkeit gekennzeichnet und zum anderen durch die Rührgeometrie. Die Geschwindigkeit der Magnetrührstäbchen war dabei durch die Verwendung einer Mehrfachrührplatte für alle Proben identisch. Jedoch wurden sowohl unterschiedliche Probengefäße (in Bezug auf den Durchmesser des Gefäßes) und unterschiedliche Magnetrührstäbchen (in Bezug auf deren Länge) verwendet, wodurch nicht garantiert werden kann, daß in allen Proben dieselben Strömungsverhältnisse herrschten.

Bei einem so komplexen System ist es einleuchtend, daß es einige Proben gab, deren Ergebnisse nicht zu den obigen Annahmen passen. Generell war aber eine gute Reproduzierbarkeit der Proben gewährleistet, so daß die Ergebnisse im Rahmen der Abschätzungsfehler des Vesikelanteiles bei einer Reproduktion mit den Ergebnissen der Originalprobe übereinstimmten.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Die folgenden Vesikelreihen sind in der Reihenfolge der vorgestellten Theorien geordnet, sprich zuerst aufgeteilt nach dem verwendeten Polymer, dann nach den stabilisierenden Liganden etc. .

Vor der Präsentation der Ergebnisse dieser Versuche, werden an dieser Stelle einige grundsätzliche Begriffe erklärt.

Charakterisiert wurden die Proben per Lichtmikroskop. Dabei wurden sie auf ihre Bewegung im Magnetfeld und ihren Vesikelanteil hin untersucht. Der Vesikelanteil beschreibt den Anteil der Vesikel an der Gesamtmenge der Polymerstrukturen (Vesikel und Polymerpartikel). Beides zusammen ergab 100 %. Da es in der Regel nicht möglich war nur Vesikel zu erhalten, wurde abgeschätzt, wieviel Prozent der gesamten vorhandenen Strukturen Vesikel waren. Es handelt sich hierbei nur um eine Schätzung. Daher sind die Ergebnisse nicht exakt zu vergleichen, sondern spiegeln die Größenordnung des Vesikelanteiles wieder. Das Ziel war ein möglichst hoher Vesikelanteil bei gleichzeitiger, gerichteter Bewegung im magnetischen Feld.

Für alle Nanoteilchenproben, von denen es keine TEM-Bilder gibt, wird in dem folgenden Kapitel eine ungefähre Größe angegeben, die anhand der Debye-Scherrer-Gleichung aus den Röntgendiffraktogrammen ermittelt wurde. Bei den Durchmessern die per TEM ermittelt wurden handelt es sich um die anorganischen Kerne ohne die stabilisierenden organischen Liganden.

Um die Bewegung im Magnetfeld zu untersuchen, werden alle Proben vor der Analyse auf 40 °C erhitzt. Ohne diese Vorbehandlung ist in der Regel keine Bewegung zu beobachten.

4.1 Vesikel aus PI(53)-PEO(28)

Das erste Blockcopolymer, das im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde um Vesikel herzustellen, war das Poly(isopren-*block*-ethylenoxid). Im folgenden wird dieses Polymer stets als PI(53)-PEO(28) bezeichnet. Dieses Polymer bildete ohne weitere Beeinflussung Vesikel in guter Ausbeute.

4.1.1 Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin

Um die zuvor getroffenen Annahmen zu belegen wurden im folgenden zwei Vesikelreihen mit der Kombination von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin als Liganden durchgeführt.

Filmmethode

Zur Einbettung von mit n-Hexadecylamin stabilisierten Eisenoxid-Nanoteilchen in Vesikel wurden zwei verschiedene Methoden verwendet. Die erste dieser Methoden war die sogenannte

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Filmmethode (siehe Kapitel 12). Wie in Kapitel 12 beschrieben, wurde hierzu das PI(53)-PEO(28) eingewogen und in Chloroform gelöst. Anschließend wurde die gewünschte Menge an gelösten Eisenoxid-Nanoteilchen hinzugegeben. Nachdem das Chloroform verdampft war, erfolgte die Wasserzugabe und die Proben wurden mehrere Tage gerührt. Diese Methode bot eine optimale Durchmischung von Polymer und Teilchen ohne die Gefahr, daß es während der Vesikelbildung zu einer Anreicherung in der organischen Phase kommen konnte, da diese zum Zeitpunkt der Selbstorganisation nicht mehr existierte.

In dieser ersten Vesikelreihe wurde demnach die nach den Annahmen beste Präparationsmethode verwendet. Es war zu erwarten, daß, sofern die weiteren Parameter stimmen, mit dieser Reihe gute Ergebnisse zu erzielen waren. Die weiteren Parameter waren vor allem die Konzentration der Teilchen bezogen auf die Konzentration des Polymeres, also der Teilchengehalt und der Durchmesser der Nanoteilchen. Bei diesen Faktoren besagten die Annahmen, daß ein Einfluß vorhanden war. Es mußte jedoch noch festgestellt werden, in welcher Größenordnung diese Parameter ihren Einfluß wirksam machten.

Tab. 16 zeigt eine Übersicht über die Proben, die mit der zuvor beschriebenen Methode dargestellt wurden.

Tab. 16: Präparation von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Filmmethode (Vesikelreihe 1)

Proben-nummer	Konzentration an PI(53)-PEO(28) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
1	0,5	0,1	0,2	8,6
2	1,0	0,05	0,05	8,6
3	0,9	0,1	0,11	14,1
4	1,0	0,1	0,1	8,6
5	0,4	0,1	0,25	3,7
6	0,6	0,1	0,17	4,6

Probe 1 enthielt 0,5 mg/ml PI(53)-PEO(28) und 0,1 mg/ml Eisenoxid. Die verwendeten Eisenoxid-Nanoteilchen hatten einen Durchmesser von etwa 8,6 nm. Diese Probe aus der in Tab. 15 dargestellten Reihe wies bei der Verwendung von großen Nanoteilchen (> 8 nm) die geringste Polymerkonzentration auf. Diese Probe enthielt nach der Vesikelbildung, die stets einige Tage in Anspruch nahm, etwa 50-60 % Vesikel. Diese Vesikel ließen sich in einem Magnetfeld gerichtet bewegen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

Probe 2 enthielt von den ersten vier Proben dieser Tabelle die geringste Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen, mit 0,05 mg/ml. Die verwendete Polymerkonzentration betrug 1,0 mg/ml. Die Größe der eingesetzten Teilchen war mit denen aus Probe 1 identisch. Aus Probe 2 resultierte eine Lösung mit einem Vesikelanteil von 80 %, die eine gute gerichtete Bewegung im Magnetfeld besaßen.

Die Proben 3 und 4 waren von den eingesetzten Konzentrationen nahezu identisch, nur die Größe der verwendeten Teilchen betrug im Fall von Probe 3 14,1 nm und im Fall von Probe 4 8,6 nm. Auch von dem beobachteten Ergebnis her waren sich die Proben sehr ähnlich. Der Vesikelanteil lag in beiden Fällen bei 70 %, die sich wiederum gut im Magnetfeld bewegen ließen. Abb. 21 zeigt eine Mikroskopieaufnahme von Probe 4. In dieser Aufnahme ist gut zu erkennen, daß die Vesikel eine Größe von ungefähr 5 µm besaßen und es sich zum Teil um multilamellare Vesikel handelte (siehe Kästchen in Abb. 21).

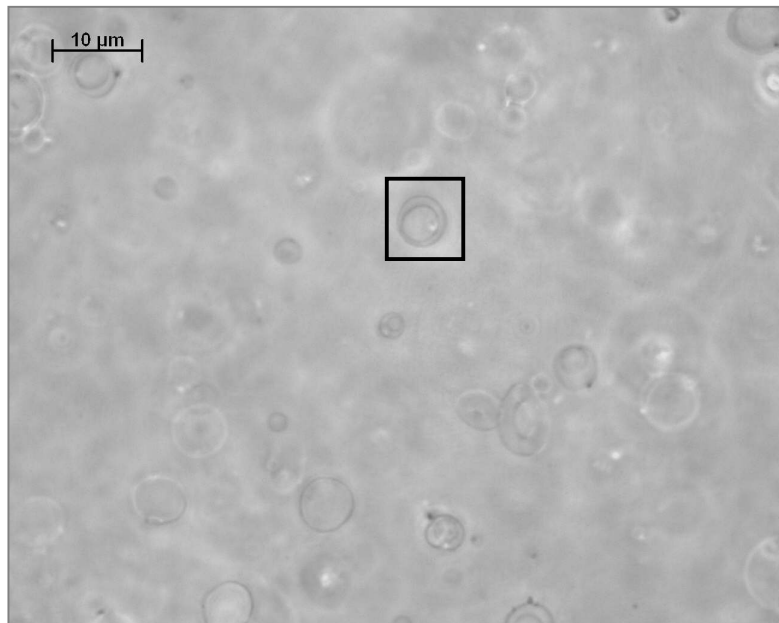


Abb. 21: Mikroskopieaufnahme von Probe 4

Die folgenden Bilder (Abb. 22-24) sind Standbilder eines Filmes von Probe 4, der die gerichtete magnetische Bewegung dieser Vesikel belegt. Das Kästchen markiert das in diesem Film beobachtete Vesikel. Das gezeigte Vesikel hatte einen Durchmesser von ungefähr 6 µm.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

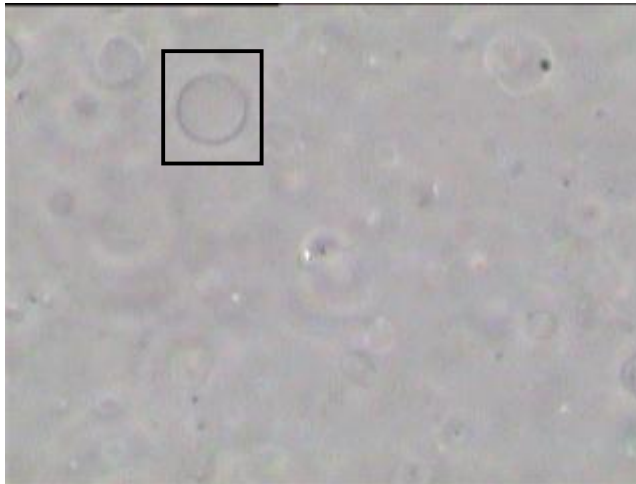


Abb. 22: Standbild von Probe 4 nach 21 s

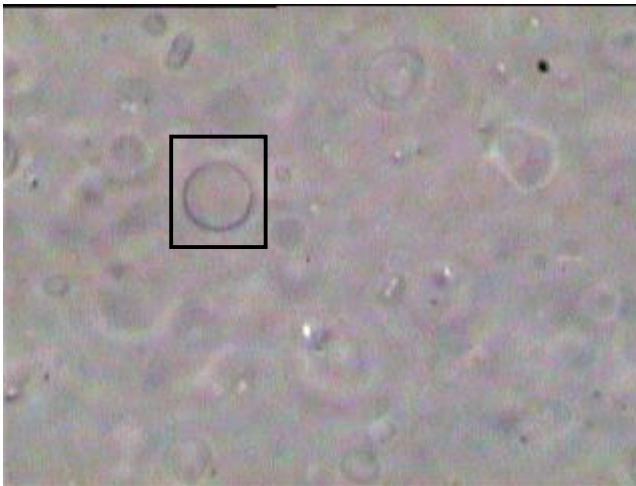


Abb. 23: Standbild von Probe 4 nach 22 s

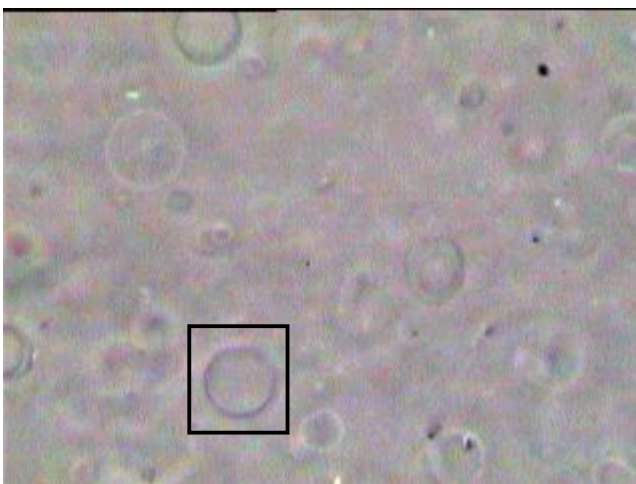


Abb. 24: Standbild von Probe 4 nach 24 s

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

Die Proben 5 und 6 waren einander wiederum sehr ähnlich. Die Größe der Teilchen betrug 3,7 nm bzw. 4,6 nm. Die verwendeten Polymerkonzentrationen betrugen bei Probe 5 0,4 mg/ml und bei Probe 6 etwa 0,6 mg/ml. Die verwendete Teilchenkonzentration betrug in beiden Fällen 0,1 mg/ml. In beiden Fällen gab es zu Beginn einen geringen Anteil an Vesikeln, der für Probe 5 bei 10-20 % und für Probe 6 bei 40 % lag. Diese anfänglichen Vesikelanteile verringerten sich mit der Zeit, so daß die Proben nach einigen Monaten nur noch Polymerpartikel enthielten. Abb. 25 zeigt eine Mikroskopieaufnahme von Probe 5, nachdem der Vesikelanteil verschwunden war. Die Vesikel beider Proben waren im Magnetfeld nicht beweglich.

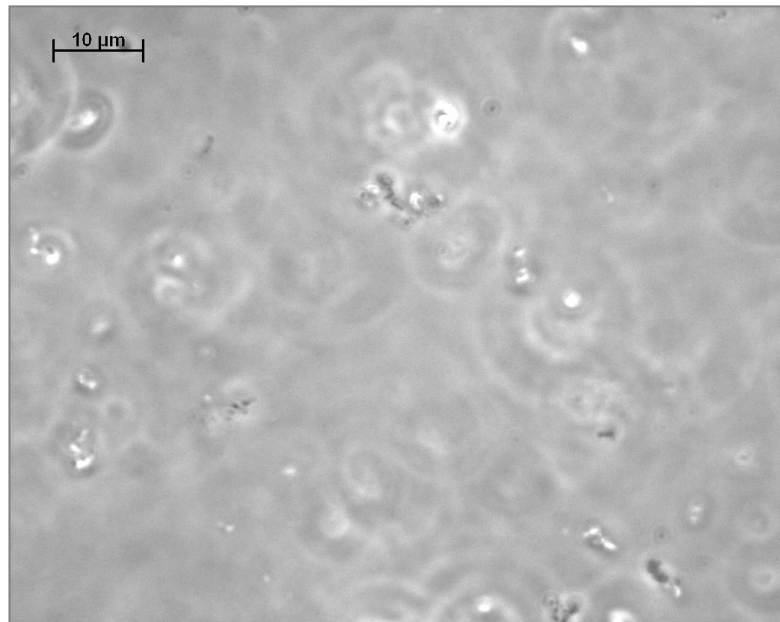


Abb. 25: Mikroskopieaufnahme von Probe 5

In Tab. 17 ist eine abschließende Zusammenfassung der Proben von Vesikelreihe 1 und ihrer Ergebnisse zu sehen.

Tab. 17: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 1

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung	Stabilität
1	50-60 %	ja	ja
2	80 %	ja	ja
3	70 %	ja	ja
4	70 %	ja	ja
5	10-20 %	nein	nein
6	40 %	nein	nein

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Anhand der Proben 1-4 ist zu erkennen, daß es in der Tat möglich war mit diesem Polymer und dieser Teilchensorte im Magnetfeld bewegliche Vesikel darzustellen. Dies bedeutet zum einen, daß der Packungsparameter durch die Einbettung nicht größer wurde als 1 und zum anderen, daß das n-Hexadecylamin sich für eine Einbettung in einen PI-Block eignete. Auch die Methode war für die Bildung beladener Vesikel zu verwenden. Die Proben 1-4 zeigten alle einen Vesikelanteil der über 50 % lag. Zudem waren die Vesikel beweglich, so daß die Nanoteilchen auch definitiv in die Doppelschicht eingelagert wurden.

Die Proben 5 und 6 zeigten beide keinerlei gerichtete Bewegung im Magnetfeld. Diese fehlende Bewegung kann auf zwei verschiedenen Wegen erklärt werden. In den Proben 1-4 wurden Teilchen verwendet, die einen Durchmesser von 8,6 nm bzw. 14,1 nm hatten, die Teilchen der Proben 5 und 6 hatten hingegen nur einen Durchmesser von 3,7 nm bzw. 4,6 nm. Somit wäre eine mögliche Erklärung, daß für eine magnetische Bewegung der Vesikel, die verwendeten Teilchen größer als 4,6 nm sein müssen, da sonst ihre Magnetisierung zu klein ist, um die Vesikel zu bewegen. Ein anderer Grund für die fehlende Bewegung könnte jedoch auch eine fehlende Beladung der Vesikel mit den Eisenoxid-Nanoteilchen sein. In diesem Falle lagerten sich die Nanoteilchen stattdessen nur in die Polymerpartikel ein.

Der niedrige Vesikelanteil von Probe 5 im Vergleich zu den Proben 1-4 und 6, könnte durch den hohen Teilchengehalt von 0,25 mg/mg begründet sein. Gemäß der Theorie hätte dadurch der Packungsparameter erhöht werden können, so daß keine oder nur eine verminderte Vesikelbildung stattfand.

Chloroform-Methode

Die zweite Methode, die verwendet wurde, um Eisenoxid-Nanoteilchen in PI(53)-PEO(28)-Vesikel einzubetten, war die in Kap. 12 beschriebene Chloroform-Methode. Bei dieser Methode wurde das Polymer in Chloroform gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe der gelösten Nanoteilchen und das Übersichten mit Wasser. Unter Rühren wurde innerhalb einiger Tage das Chloroform verdampft und es erfolgte die Selbstorganisation des PI(53)-PEO(28) zu Vesikeln. Mit dieser Reihe sollte zum einen die Präparationsmethode überprüft werden. Zum anderen war es notwendig die weiteren Parameter wie Konzentration und Grenzdurchmesser genauer festzulegen. Bei dieser Präparationsmethode war es möglich, daß sich die Nanoteilchen während der Vesikelbildung in der Chloroformphase anreicherten und es so zu der Bildung unbeladener Vesikel kommen konnte.

In Tab. 18 ist eine Übersicht der auf diese Weise präparierten Proben zu sehen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 18: Präparation von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Chloroform-Methode (Vesikelreihe 2)

Proben-nummer	Konzentration an PI(53)-PEO(28) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
7	1,4	0,2	0,14	14,1
8	0,5	0,1	0,2	14,1
9	0,4	0,1	0,25	4,6

Bei Probe 7 wurde eine Polymerkonzentration von 1,4 mg/ml und eine Teilchenkonzentration von 0,2 mg/ml verwendet. Der Durchmesser der eingesetzten Nanoteilchen betrug 14,1 nm. Die Probe enthielt 70 % Vesikel, die eine zügige gerichtete Bewegung im Magnetfeld zeigten. In Abb. 26 ist eine Mikroskopieaufnahme dieser Probe zu sehen.

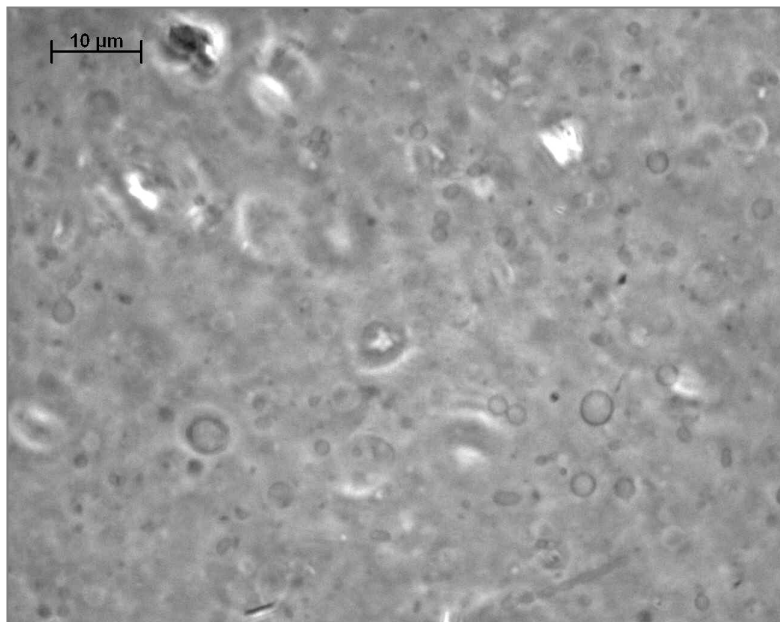


Abb. 26: Mikroskopieaufnahme von Probe 7

Probe 8 wurde mit einer Polymerkonzentration von 0,5 mg/ml und einer Teilchenkonzentration von 0,1 mg/ml hergestellt. Wie bei der vorherigen Probe waren die verwendeten Nanoteilchen 14,1 nm groß. Der Vesikelanteil betrug etwa 20 %. Sowohl die vorhandenen Vesikel als auch die Polymerpartikel ließen sich im Magnetfeld gerichtet bewegen.

Probe 9 enthielt 0,4 mg/ml PI(53)-PEO(28) und 0,1 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen mit einer Größe von 4,6 nm. Diese Probe enthielt wenige Tage nach ihrer Präparation einen Vesikelanteil von 70 %. Allerdings zeigten diese Vesikel keinerlei Bewegung im Magnetfeld. Nach einigen

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Monaten hatten sich die Vesikel vollständig in Polymerpartikel umgewandelt. Auch diese Polymerpartikel zeigten im Magnetfeld keinerlei Bewegung.

In Tab. 19 sind die Ergebnisse dieser Probenreihe aufgelistet.

Tab. 19: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität Vesikelreihe 2

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung	Stabilität
7	70 %	ja	ja
8	20 %	ja	ja
9	70 %	nein	nein

Wie auch bei der Filmmethode, war es auch mit der Chloroform-Methode möglich, magnetisch bewegliche Vesikel herzustellen. Probe 7 zeigte einen hohen Vesikelanteil (70 %) und eine magnetische Bewegung. Dies war das zu erwartende Ergebnis. Der Teilchengehalt lag bei 0,14 mg/mg und der Durchmesser der Nanoteilchen bei 14,1 nm. Beides waren Werte, die auch in Reihe 1 zu guten Ergebnissen geführt hatten. Der Teilchengehalt war niedrig genug, um eine Erhöhung des Packungsparameters über 1 zu verhindern und die Nanoteilchen waren groß genug, damit die Reibung und die Brownsche Molekularbewegung der Vesikel überwunden werden konnte.

Auch Probe 8 zeigte Vesikel, die sich im Magnetfeld gerichtet bewegen ließen. Allerdings lag der Vesikelanteil bei nur 20 %. Dieser niedrige Vesikelanteil wird durch den Teilchengehalt von 0,2 mg/mg verursacht. Dieser Teilchengehalt lag, wie schon bei Reihe 1 deutlich wurde (Probe 5), im Grenzbereich. Daher kam es, wie in der Theorie bereits beschrieben, zu einer Anreicherung der Eisenoxid-Nanoteilchen in der Chloroformphase. Es bildeten sich zu Beginn Vesikel, die nur einen kleinen Teil der Nanoteilchen in ihre Doppelschicht einbetteten. Dadurch erhöhte sich die relative Konzentration der Nanoteilchen in Bezug auf das verbliebene Polymer in der Chloroformphase. Dies führte wiederum dazu, daß sich nach einer Weile keine Vesikel mehr aus der organischen Phase bilden konnten, weil der Teilchengehalt zu hoch geworden war und dadurch der Packungsparameter nun deutlich über 1 lag. Es kam in der Folge nur noch zu der Bildung von beladenen Polymerpartikeln. Die Beweglichkeit der Vesikel hatte dies jedoch nicht beeinflusst, da die vorhandenen Vesikel ebenso wie die Polymerpartikel beladen waren und zudem der Teilchendurchmesser mit 14,1 nm in demselben Größenbereich lag wie alle vorherigen magnetisch beweglichen Proben.

Probe 9 zeigte einen Vesikelanteil von 70 %, jedoch keinerlei gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Die fehlende Bewegung läßt sich leicht über den Durchmesser der verwendeten Nanoteilchen erklären, der bei dieser Probe bei 4,6 nm lag. Dies war ein Durchmesser der bereits in den entsprechenden Proben der Vesikelreihe 1 magnetisch

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

unbewegliche Proben aufwies. Der hohe Vesikelanteil lag darin begründet, daß die Vesikelbildung sehr schnell stattfand, so daß keine nennenswerte Anreicherung der Nanoteilchen in der organischen Phase auftreten konnte. Dadurch waren die Vesikel jedoch überladen, wie es bei einem Teilchengehalt von 0,25 mg/mg auch zu erwarten war. Ihr Packungsparameter lag im Grenzbereich. Dieser für Vesikel hohe Packungsparameter hat in der Folge dazu geführt, daß die Vesikel sich mit der Zeit destabilisierten und zu Polymerpartikeln agglomerierten.

Damit wurde gezeigt, daß es möglich ist, mittels der Chloroform-Methode bewegliche Vesikel darzustellen, Allerdings ist es notwendig, die exakten Konzentrationsverhältnisse und die richtige Geschwindigkeit bei der Vesikelbildung zu finden, da sonst entweder eine Anreicherung in der organischen Phase stattfindet oder überladene Vesikel entstehen, die im Laufe der Zeit zu Polymerpartikeln agglomerieren. Über den genauen Grenzdurchmesser läßt sich auch nach dieser Reihe noch keine genauere Aussage treffen.

4.1.2 Eisenoxid-Nanoteilchen mit Ölsäure/Oleylamin

Nachdem bewiesen wurde, daß die Einbettung von Teilchen, die mit n-Hexadecylamin stabilisiert wurden in PI(53)-PEO(28)-Vesikel möglich ist, folgen nun die Versuche mit dem Ziel, Teilchen, deren Stabilisatoren Oleylamin und Ölsäure waren, in die Doppelschicht einzubetten. Die Einbettung von Eisenoxid-Nanoteilchen (Liganden: Ölsäure und Oleylamin) in die PI(53)-PEO(28)-Vesikel fand über zwei verschiedene Methoden statt. Die beiden Methoden waren die Film- und die Wassermethode (siehe Kap. 12).

Filmmethode

Die Proben, die über die Filmmethode dargestellt wurden, sind in Tab. 20 zusammengestellt. Wie auch bei der ersten Reihe mit der Filmmethode (Vesikelreihe 1), war auch in diesem Fall die gute Durchmischung ein Vorteil. Mit dieser Reihe sollten die Parameter für diese Teilchenvariante festgestellt werden, wie z.B. den Grenzdurchmesser oder den Teilchengehalt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 20: Präparation von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Filmmethode (Vesikelreihe 3)

Proben-nummer	Konzentration an PI(53)-PEO(28) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
10	0,8	0,1	0,13	~5
11	0,5	0,1	0,2	4,4
12	2,1	2,0	0,95	~8,5
13	2,0	10,0	5	~8,5

Bei Probe 10 wurde eine Polymerkonzentration von 0,8 mg/ml und eine Nanoteilchenkonzentration von 0,1 mg/ml verwendet. Die Größe der verwendeten Nanoteilchen betrug etwa 5 nm. Der Anteil der Vesikel lag bei 50 % und war über mehrere Monate hinweg stabil. Die Vesikel zeigten zudem im Magnetfeld eine gerichtete Bewegung. In Abb. 27 ist eine Mikroskopieaufnahme dieser Probe zu sehen.

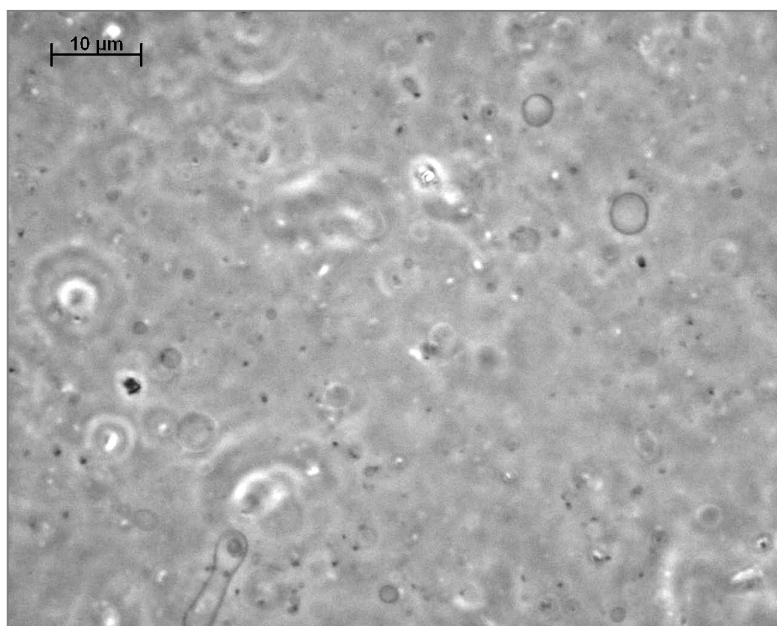


Abb. 27: Mikroskopieaufnahme von Probe 10

Zusätzlich zu den lichtmikroskopischen Aufnahmen wurden von dieser Probe TEM-Aufnahmen (siehe Abb. 28) angefertigt. Dafür wurde die Probe bei tiefen Temperaturen in Lowicryl eingebettet und anschließend Schnitte davon angefertigt. Diese Aufnahmen wurden von Herrn Dr. Heinrich Hohenberg am Heinrich-Pette-Institut angefertigt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

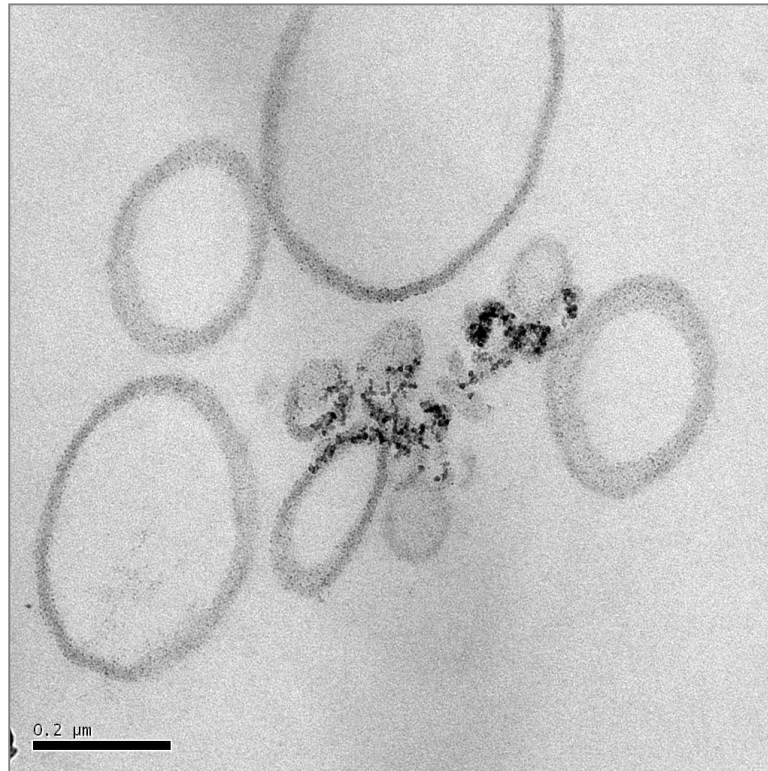


Abb. 28: TEM von Probe 10

Die Vesikel wurden hierbei durch die Zugabe eines Kontrastmittels sichtbar gemacht. Als Kontrastmittel wurde Osmiumtetroxid verwendet. Das verwendete Kontrastmittel lagerte sich an den hydrophoben Polyisoprenteil der Doppelschicht an. Innerhalb dieser eingefärbten Schicht sind die Eisenoxid-Nanoteilchen als dunkle Punkte zu erkennen. Die Nanoteilchen waren dabei nicht gleichmäßig über den Vesikelbilayer verteilt, sondern konzentrierten sich an bestimmten Stellen. Abb. 29 zeigt eine weitere TEM-Aufnahme dieser Probe.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

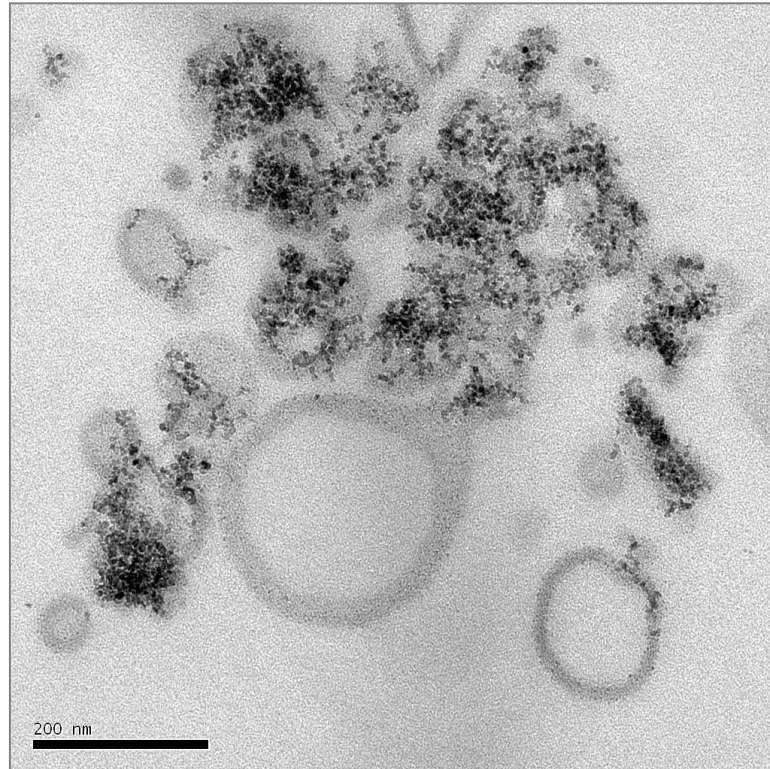


Abb. 29: TEM-Aufnahme von Probe 10

Besonders gut ist in beiden Abbildungen (28 und 29) zu sehen, daß nicht alle Vesikel mit Nanoteilchen beladen waren. Bei den beladenen Vesikeln war wiederum eine sehr hohe Teilchendichte vorhanden.

Probe 11 enthielt 0,5 mg/ml Polymer und 0,1 mg/ml Nanoteilchen. Der Anteil der Vesikel lag bei 60 % und nahm im Verlauf der nächsten Monate ab, so daß der Anteil nach einer Gesamtzeit von 8 Monaten bei 40 % lag. Während der gesamten Zeit zeigten die Vesikel eine langsame gerichtete Bewegung im Magnetfeld.

Die Proben 12 und 13 wurden mittels der Filmmethode präpariert. Probe 12 enthielt 2,0 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen, während Probe 13 10,0 mg/ml Nanoteilchen zugesetzt waren. Probe 12 enthielt nach einigen Tagen einen Vesikelanteil von 50 %. Diese Vesikel besaßen eine sehr gute Beweglichkeit (siehe Abb. 30).

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

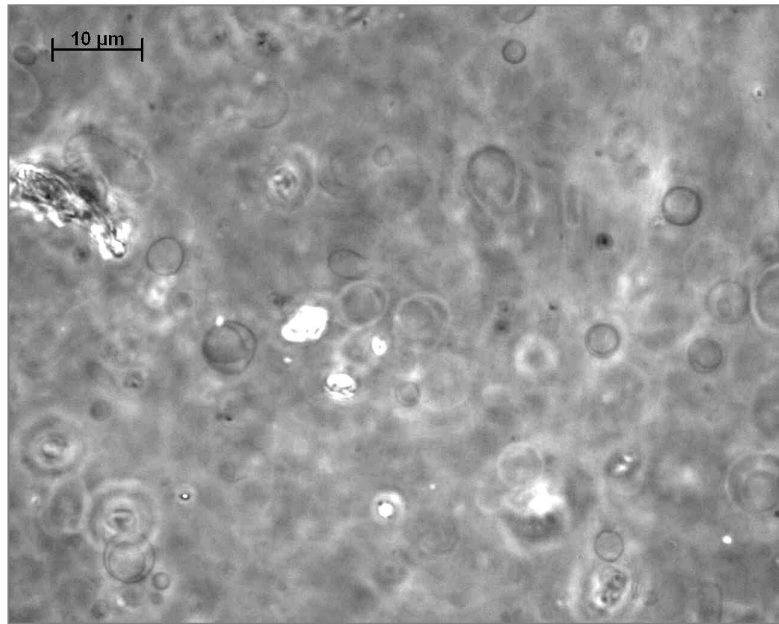


Abb. 30: Mikroskopieaufnahme von Probe 12

Allerdings waren diese Vesikel nicht stabil. Innerhalb weniger Wochen agglomerierten sie und bildeten Polymerpartikel. Probe 13 enthielt bereits zu Beginn keinerlei Vesikel, sondern nur braun gefärbte Polymeragglomerate. Die braune Färbung dieser Agglomerate (siehe Kap. 4.2.3, Abb. 38) wurde durch die hohe Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen verursacht. Die reinen Eisenoxid-Nanoteilchen-Lösungen wiesen eine braunschwarze Farbe auf.

Tab. 21 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse dieser Vesikelreihe.

Tab. 21: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität von Vesikelreihe 3

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
10	50 %	ja	ja
11	60 %	ja	nein
12	50 %	ja	nein
13	0 %	-	-

Anhand der Ergebnisse dieser Vesikelreihe wird deutlich, daß es auch mit dieser Zusammensetzung von Polymer und Nanoteilchen möglich war, bewegliche Vesikel herzustellen. Die Proben 10-12 zeigten alle einen Vesikelanteil von 50-60 % und gleichzeitig eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Dies bedeutete, daß der PI-Block mit den Liganden Oleylamin und Ölsäure mischbar war.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Von Probe 10 gab es zusätzlich zu den lichtmikroskopischen Aufnahmen noch TEM-Bilder, die aus Schnitten einer Tieftemperatureinbettung angefertigt wurden. Diese Bilder wurden von Dr. Hohenberg vom Heinrich-Pette-Institut aufgenommen. Auf diesen Bildern ist zu erkennen, daß nicht jedes Vesikel beladen war und daß die Nanoteilchen agglomerierten. Der Grund für die Agglomeration könnte in der begrenzten räumlichen Ausdehnung der Doppelschicht der Vesikel (10 nm) liegen. Um sich trotz dieser geringen geometrischen Ausdehnung des Bilayers vor dem umgebenden hydrophilen Medium zu schützen, lagerten sich die Teilchen zusammen. Zudem muß beachtet werden, nach welcher Methode die Präparation der Vesikel erfolgte. Bei der hier verwendeten Filmmethode wurde zuerst ein Polymerfilm gebildet, in dem die Eisenoxid-Nanoteilchen zufällig verteilt waren. Nach der Wasserzugabe bildeten sich zunächst große Polymerpartikel, die zum Teil durch die Durchmischung verkleinert wurden. Von diesen Polymerpartikeln quollen in den folgenden Tagen Vesikel ab. Dabei war folgender Weg denkbar. Beim sukzessiven Abquellen der Vesikel wurden nach und nach die Nanoteilchen mit in die Doppelschicht der Vesikel eingebettet. Dabei konnte es zu einer Agglomeration der Nanoteilchen in der Doppelschicht kommen.

Die Proben 11 und 12 zeigten zwar beide einen Vesikelanteil von 50 % bzw. 60 % und auch eine magnetische Bewegung jedoch destabilisierten sich beide Proben im Laufe der Zeit. Probe 11 hatte einen Teilchengehalt von 0,2 mg/mg und Probe 12 einen von 0,95 mg/mg. Es ist anzunehmen, daß sich bei diesen Konzentrationsverhältnissen überladene Vesikel bildeten, deren Packungsparameter nahe oder über 1 lag und die somit auf lange Sicht die Organisationsform eines Polymerpartikels bevorzugten.

Probe 13 enthielt keinerlei Vesikel. Bei einem Teilchengehalt von 5 mg/mg war dies nicht verwunderlich. Alle bisherigen Proben zeigten eine Grenzkonzentration von etwa 0,2 mg/mg, bei der der Packungsparameter sich beginnt, zu Gunsten der Polymerpartikel zu verschieben. 5 mg/mg lag weit über dieser Grenzkonzentration, so daß das System einen Packungsparameter aufwies, der viel größer als 1 war. Durch diesen hohen Packungsparameter wurde es dem System unmöglich, Vesikel zu bilden. Dies zeigte zusammen mit dem Ergebnis von Probe 12, daß es einen Bereich gab, in dem sich metastabile Vesikel bildeten, da der Packungsparameter vermutlich in der Nähe von 1 lag. Wurde der Wert 1 jedoch zu weit überschritten, bildete das System von vornherein nur Polymerpartikel.

Da alle drei Proben, die einen Vesikelanteil besaßen, auch magnetisch beweglich waren, läßt sich über den Einfluß des Teilchendurchmessers keine Aussage treffen. Es ist somit aber bekannt, daß bei dieser Teilchensorte bereits ein Durchmesser von 4,4 nm ausreichend war, um die Vesikel in einem Magnetfeld zu bewegen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

Wassermethode

Die dritte verwendete Methode zum Einbetten der Eisenoxid-Nanoteilchen aus Eisentrisacetylacetonat in PI(53)-PEO(28) Vesikel war die Wassermethode (siehe Kap. 12). Bei diesem Präparationsweg wurden Nanoteilchen als Pulver verwendet, das zusammen mit dem Polymer eingewogen wurde. Durch die schlechte Durchmischung von Eisenoxid-Nanoteilchen und Blockcopolymer sollte diese Methode gegenüber den Rührbedingungen sehr empfindlich reagieren. Aufgrund dieser Fakten ist diese Methode nicht geeignet, eine nähere Aussage über die Grenzkonzentration zu gewinnen. Eine mögliche weitere Komplikation ist die Bildung eines Niederschlages der Nanoteilchen, so daß keine oder nur eine verminderte Einbettung stattfindet. Eine Übersicht über die Versuche dieser Reihe bietet Tab. 22.

Tab. 22: Präparation von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Wassermethode (Vesikelreihe 4)

Probennummer	Konzentration an PI(53)-PEO(28) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
14	1,1	0,5	0,46	~5
15	1,1	0,1	0,09	~5
16	1,1	0,64	0,58	4,4
17	1,7	1,0	0,59	5,1

Die Proben 14 und 15 zeigten beide bei einem Teilchengehalt von 0,46 mg/mg bzw. 0,09 mg/mg Vesikel, die sich gerichtet im Magnetfeld bewegen ließen. Der Vesikelanteil lag dabei für Probe 14 bei 50 % und für Probe 15 bei 30 %. Der Durchmesser der eingesetzten Eisenoxid-Nanoteilchen lag jeweils bei etwa 5 nm. Abb. 31 zeigt ein Mikroskopieaufnahme von Probe 14.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

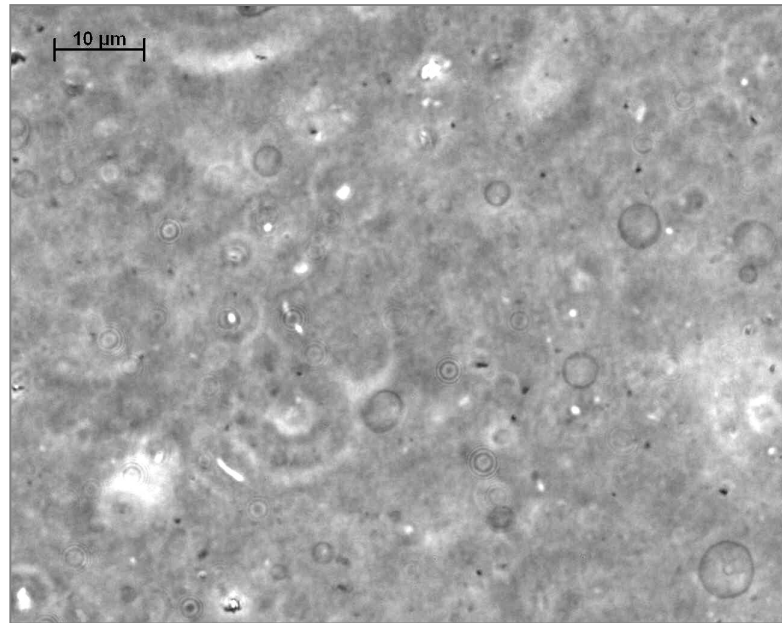


Abb. 31: Mikroskopieaufnahme von Probe 14

Die Proben 16 und 17 enthielten beide nur sehr wenige Vesikel. Probe 16 war mit 1,1 mg/ml Polymer und 0,64 mg/ml Nanoteilchen (4,4 nm) hergestellt worden. Probe 17 enthielt 1,7 mg/ml Blockcopolymer und 1,0 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen. Die wenigen Vesikel, die zu erkennen waren, zeigten zudem keinerlei Bewegung im magnetischen Feld.

Die Ergebnisse dieser Vesikelreihe sind in Tabelle 23 zu sehen.

Tab. 23: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 4

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
14	50 %	ja	ja
15	30 %	ja	ja
16	10 %	nein	nein
17	20 %	nein	nein

Bisher war festgestellt worden, daß ein Teilchengehalt von etwa 0,2 mg/mg die Grenzkonzentration für die Bildung stabiler und beweglicher Vesikel darstellte. Probe 14 dieser Reihe hatte jedoch einen stabilen Vesikelanteil von 50 %, bei dem sich zudem eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld feststellen ließ. Dieser Umstand ist ein Indiz für die schlechte Durchmischung bei dieser Methode und die Abhängigkeit von den Rührbedingungen, denn der Teilchengehalt lag hierbei bei 0,46 mg/mg. Ein solch hoher Teilchengehalt hatte in keiner der vorangegangenen Vesikelreihen stabile und bewegliche Vesikel ergeben. Dennoch ist anzunehmen,

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

daß der niedrige Vesikelanteil der Proben 16 und 17 auf einen zu hohen Teilchengehalt zurückzuführen war. Er lag in diesen Fällen bei etwa 0,6 mg/mg. Diese beiden Proben könnten während der Vesikelbildung Rührbedingungen gehabt haben, die eine bessere Durchmischung zur Folge hatten als bei Probe 14. Durch die bessere Durchmischung erhielten die hydrophoben Teilchen die Möglichkeit, sich in den hydrophoben Teil des Polymeres einzubetten und somit vor der wässrigen Phase geschützt zu sein. Dazu wurde jedoch ein enger Kontakt zwischen Teilchen und Polymer benötigt, der bei einer schlechteren Durchmischung, wie im Fall von Probe 14, eben nicht gegeben war und somit hatten die Nanoteilchen keine Zeit, die wässrige Phase zu verlassen und blieben als Niederschlag am Boden der Vesikellösung bestehen.

Probe 15 enthielt bei einem Teilchengehalt von 0,09 mg/mg 30 % Vesikel. Dieser niedrige Vesikelanteil ließ sich nicht auf den Teilchengehalt zurückführen, da dieser recht gering war (deutlich unter der bisher festgestellten Grenzkonzentration). Es ist möglich, daß in diesem Fall eine ungünstige Durchmischung der Lösung den Quellprozeß behinderte und die Vesikelbildung dadurch nicht in dem gewünschten Ausmaß verlaufen konnte.

Auch in diesem Falle läßt sich keine genauere Aussage zum Grenzdurchmesser treffen, da die Nanoteilchen der beweglichen Vesikellösungen einen Durchmesser von ungefähr 5 nm besaßen.

4.2 Vesikel aus P2VP(66)-PEO(44)

Das zweite Blockcopolymer das im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, um Vesikel herzustellen, war ein Poly-(2-vinylpyridin-*block*-ethylenoxid). Im folgenden wird dieses Polymer als P2VP(66)-PEO(44) bezeichnet. Wie im Fall des PI(53)-PEO(28) war auch hier bekannt, daß dieses Blockcopolymer in der Lage war Vesikel in einer guten Ausbeute zu bilden.

4.2.1 Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin

Um die Eisenoxid-Nanoteilchen, die mit n-Hexadecylamin stabilisiert wurden, in die P2VP(66)-PEO(44) Vesikel einzubetten, wurden alle in den Annahmen erwähnten Methoden genutzt.

Filmmethode

Die erste Versuchsreihe mit dem P2VP(66)-PEO(44) und den mit n-Hexadecylamin stabilisierten Eisenoxid-Nanokristallen ist in Tab. 24 aufgelistet. Diese Proben wurden mittels der Filmmethode präpariert. Wie auch bei Vesikelreihe 1 wurde bei dieser Präparationsmethode für eine optimale Durchmischung von Polymer und Teilchen gesorgt, während gleichzeitig eine Anreicherung, wie sie in der Chloroform-Methode auftreten konnte, verhindert wurde. Es galt,

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

mit Hilfe der Vesikelreihe 5 herauszufinden, ob es einen Grenzdurchmesser für die Nanoteilchen gab und wie die Konzentrationsverhältnisse gewählt werden mussten, um eine erfolgreiche Einbettung zu gewährleisten.

Tab. 24: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Filmmethode (Vesikelreihe 5)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
18	1,1	0,1	0,09	8,6
19	1,0	0,05	0,05	8,6
20	0,6	0,05	0,08	8,6
21	0,5	0,1	0,2	14,1
22	0,5	0,1	0,2	8,6
23	0,5	0,1	0,2	3,7
24	0,7	0,1	0,14	~5
25	1,1	1,0	0,91	4,0
26	1,1	1,0	0,91	5,3
27	1,1	2,0	1,82	4,0
28	2,3	2,0	0,87	4,0
29	1,0	5,0	5,0	5,3

Die Proben 18-22 wurden alle unter ähnlichen Bedingungen hergestellt. In all diesen Proben wurden Nanoteilchen verwendet, deren Durchmesser über 8 nm lag. Bis auf die Probe 21, betrug der Durchmesser der Nanokristalle in den Proben 8,6 nm. Bei Probe 21 wurden Teilchen verwendet, die 14,1 nm maßen. Auch in den Konzentrationsverhältnissen waren sich diese Proben recht ähnlich. Die eingesetzten Nanoteilchenkonzentrationen lagen zwischen 0,05 mg/ml und 0,1 mg/ml und die verwendeten Polymerkonzentrationen betrugen 0,5 mg/ml bis 1,1 mg/ml. Die Proben 18-20 hatten somit einen Teilchengehalt pro Polymer, der unter 0,1 mg/mg lag, während der Teilchengehalt der Proben 21 und 22 bei 0,2 mg/mg lag. Nach der Vesikelbildung enthielten die Proben 18-20 zwischen 70 - 80 % Vesikel, die sich im Magnetfeld gerichtet bewegen ließen. Abb. 32 zeigt eine Mikroskopieaufnahme der Probe 18.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

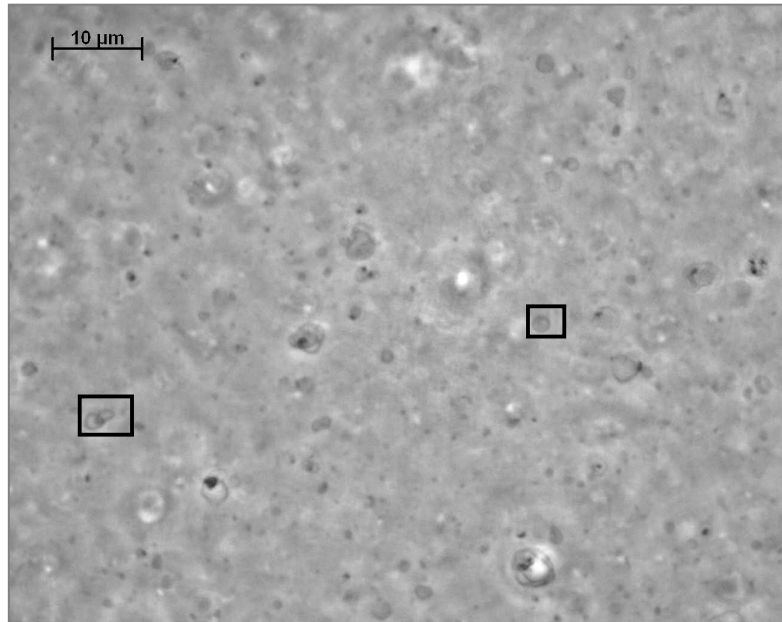


Abb. 32: Mikroskopieaufnahme von Probe 18

In Abb. 32 ist gut zu erkennen, daß die Probe sehr viele Vesikel enthielt und nur wenige Polymerpartikel. Zur Verdeutlichung sind zwei Vesikel per Kästchen markiert.

Die Abb. 33-35 zeigen Standbilder eines Filmes, der von derselben Probe aufgenommen wurde. Das Kästchen markiert wieder das Vesikel in der Fokusebene. Das gezeigte Vesikel hat einen Durchmesser von ungefähr 3,5 μm.

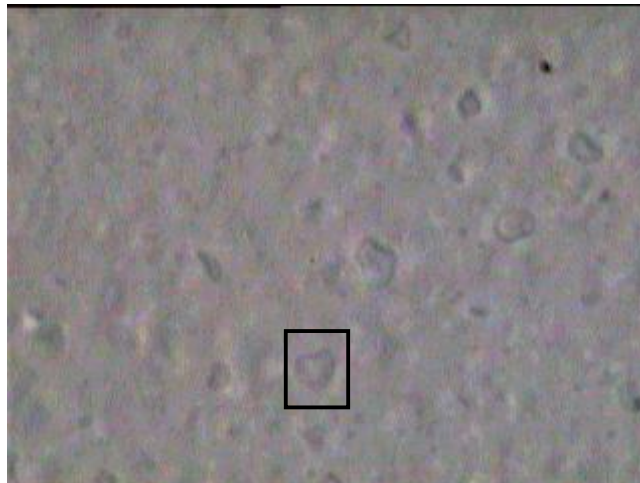


Abb. 33: Standbild von Probe 18 nach 5 s

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

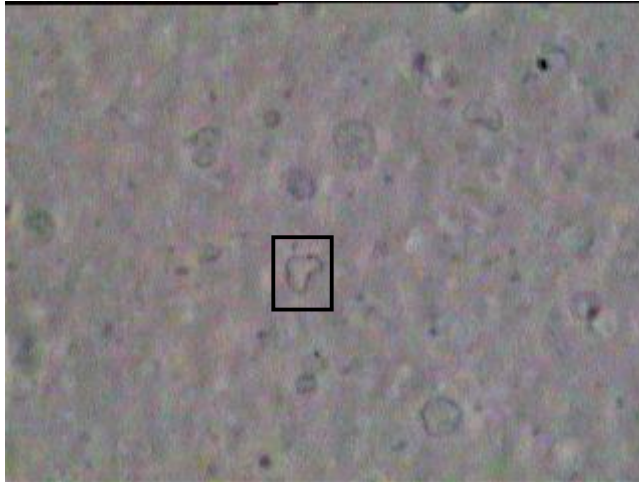


Abb. 34: Standbild von Probe 18 nach 10 s

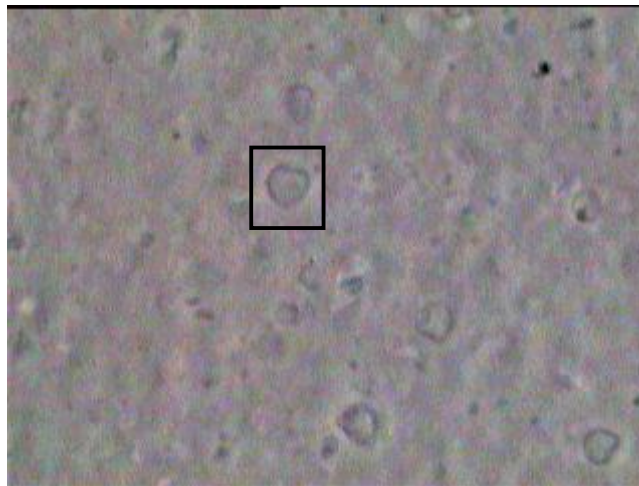


Abb. 35: Standbild von Probe 18 nach 15 s

Die Proben 23 und 24 lagen im selben Konzentrationsbereich wie die Proben 18-22, allerdings waren die Nanoteilchen nur 3,7 nm bzw. etwa 5 nm groß. Die Vesikelanteile lagen bei 80 % bzw. 60 %. Allerdings waren beide Proben im Magnetfeld unbeweglich.

Die Proben 25-29 wurden alle mit einem recht hohen Teilchengehalt von mindestens 0,87 mg/mg präpariert. Zudem lag der Teilchendurchmesser in allen Fällen deutlich unter 10 nm (4,0 nm bzw. 5,3 nm). Alle diese Proben zeigten keine oder fast keine Vesikel.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tab. 25 aufgeführt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 25: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 5

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
18	80 %	ja	ja
19	80 %	ja	ja
20	70 %	ja	ja
21	50 %	ja	ja
22	50 %	ja	ja
23	80 %	nein	ja
24	60 %	nein	ja
25	0 %	-	-
26	10 %	-	-
27	0 %	-	-
28	0 %	-	-
29	0 %	-	-

Die Proben 18-22 wiesen alle einen Vesikelanteil von mindestens 50 % auf und ließen sich im magnetischen Feld gerichtet bewegen. Dies bestätigt zum einen den kritischen Teilchengehalt der vorangegangenen Reihen, da keine dieser Proben einen Teilchengehalt hatte, der größer als 0,2 mg/mg war. Zum anderen war in allen Proben der Teilchendurchmesser wieder deutlich über 8 nm (8,6 nm bzw. 14,1 nm). Proben, die derart große Nanoteilchen beinhalteten, waren auch in den vorherigen Reihen magnetisch beweglich, solange die weiteren Parameter (wie z.B. der Teilchengehalt) ebenfalls richtig gewählt worden waren.

Bei den Proben 23 und 24 wurde ein Vesikelanteil von 80 % bzw. 60 % beobachtet, welches aufgrund des Teilchengehaltes auch zu erwarten war. Der Teilchengehalt lag bei 0,2 mg/mg bzw. 0,14 mg/mg. Ebenso konnte erwartet werden, daß aufgrund des kleinen Teilchendurchmessers von 3,7 nm und etwa 5 nm die Proben keine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zeigten. Dies bestätigte sich durch diese Versuche.

Alle diese Proben (18-24) waren stabil, so daß für die P2VP(66)-PEO(44)-Vesikel eine Beladung von bis zu 0,2 mg/mg problemlos möglich war, ohne eine Destabilisierung zu erwarten. Innerhalb dieser Konzentrationsverhältnisse blieb der Packungsparameter somit unterhalb eines Wertes von 1.

Die Proben 25-29 zeigten alle keine oder so gut wie keine Vesikel. Dies lag an dem hohen Teilchengehalt und der damit verbundenen Erhöhung des Packungsparameters auf einen Wert

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

der größer war als 1. Der niedrigste Teilchengehalt lag bei 0,87 mg/mg, der höchste bei 5 mg/mg. Diese Werte waren eindeutig zu hoch, um eine Selbstorganisation des Polymeres zu Vesikeln zuzulassen, so daß sich nur noch beladene Polymerpartikel bilden konnten.

Chloroform-Methode

Die Proben der Vesikelreihe 6 wurden mittels der Chloroform-Methode hergestellt. Eine Übersicht über die Versuche bietet Tab. 26. Diese Methode bietet zwar eine ähnlich gute Durchmischung wie die Filmmethode, jedoch kann es hierbei zu einer Anreicherung der Eisenoxid-Nanoteilchen in der organischen Phase kommen. Diese Anreicherung kann zum einen zur Bildung unbeladener Vesikel führen, die zu Beginn der Selbstorganisation entstehen. Zum anderen wird für das verbliebene Polymer die relative Teilchenkonzentration erhöht, so daß es möglich ist, trotz eines akzeptablen Teilchengehaltes (von der Einwaage her) nur beladene Polymerpartikel und einige unbeladene Vesikel zu erhalten.

Tab. 26: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Chloroform-Methode (Vesikelreihe 6)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
30	0,4	0,1	0,25	14,1
31	0,5	0,1	0,5	4,6
32	1,1	0,08	0,07	4,2
33	1,0	0,8	0,8	4,2

Probe 30 enthielt 0,4 mg/ml P2VP(66)-PEO(44) und 0,1 mg/ml Eisenoxidnanoteilchen. Die Größe der eingesetzten Nanoteilchen betrug 14,1 nm. Die Probe enthielt 60 % Vesikel, die jedoch keinerlei gerichtete Bewegung im Magnetfeld aufwiesen. Zudem nahm der Vesikelanteil im Laufe der Monate auf 30 % ab. In Abb. 36 ist eine lichtmikroskopische Aufnahme dieser Probe zu sehen, die vor dem Degradieren dieser Probe angefertigt wurde.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

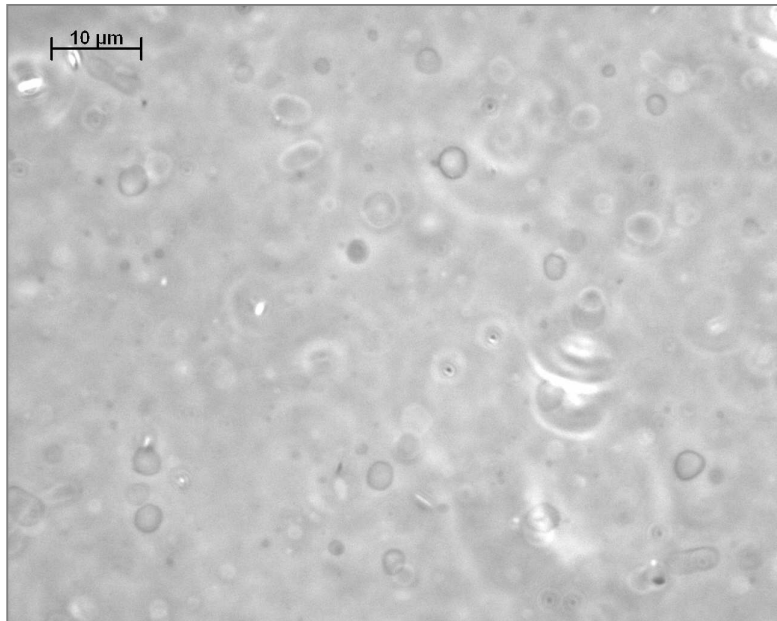


Abb. 36: Mikroskopie von Probe 30

Auch die Proben 31 und 32 zeigten keinerlei gerichtete Bewegung. Zumindest aber war Probe 32 mit 1,1 mg/ml Polymer und 0,08 mg/ml Teilchen, bei einem Teilchendurchmesser von 4,2 nm stabil. Das heißt, es blieb auch über mehrere Monate bei einem hohen Vesikelanteil von 90 %.

Probe 33 enthielt 1,0 mg/ml Blockcopolymer und 0,8 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen. Diese Probe zeigte keinerlei Vesikel, sondern nur Polymerpartikel.

Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Vesikelreihe zeigt Tab. 27.

Tab. 27: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 6

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
30	60 %	nein	nein
31	70 %	nein	nein
32	90 %	nein	ja
33	0 %	-	-

Bei den Proben 30 und 31 wurden Vesikelanteile von 60 % bzw. 70 % gefunden, beide Proben zeigten jedoch keinerlei Bewegung im magnetischen Feld. Bei Probe 30 wurden Nanoteilchen mit einem Durchmesser von 14,1 nm verwendet. Diese Größe war ausreichend um die Reibung und die Brownsche Molekularbewegung der Vesikel zu überwinden. Trotzdem zeigten diese Vesikel keine Bewegung. Daher ist davon auszugehen, daß es zu einer Anreicherung der Eisenoxid-Nanoteilchen in der Chloroformphase gekommen ist. Durch diese Anreicherung

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

hatten sich zuerst kaum beladene Vesikel gebildet und danach hoch beladene Polymerpartikel. Durch einen Teilchengehalt von 0,25 mg/mg war die Probe zudem instabil, so daß sich die Vesikel im Laufe der Zeit in Polymerpartikel umwandelten. Bei Probe 31 lag die fehlende Bewegung an dem geringen Durchmesser der Nanoteilchen (4,6 nm). Zudem kam es auch hier zu einer Anreicherung in der organischen Phase, da der Teilchengehalt von 0,5 mg/mg für die Bildung von Vesikeln zu hoch war. Bei diesem Teilchengehalt lag der Packungsparameter bereits über einem Wert von 1. Aufgrund dieser hohen Konzentration an Nanoteilchen waren auch in diesem Fall die anfangs gebildeten Vesikel instabil, so daß die Probe nach einiger Zeit nur noch Partikel enthielt.

Bei den Proben 32 und 33 war ebenfalls aufgrund des geringen Teilchendurchmessers (jeweils 4,2 nm) keine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zu erwarten. Probe 32 enthielt bei einem Teilchengehalt von 0,07 mg/mg 90 % Vesikel, die zudem stabil waren. Da dieser Teilchengehalt deutlich unter 0,2 mg/mg lag, war diese Stabilität auch zu erwarten. Bei Probe 33 wurden keine Vesikel gefunden. Der Teilchengehalt lag bei 0,8 mg/mg. Da bereits zu Beginn keine Vesikel entdeckt werden konnten, kam es in diesem Fall vermutlich nicht zu einer Anreicherung in der organischen Phase. Damit war der Teilchengehalt bereits zu Beginn viel zu hoch für die Bildung von Vesikeln. Bei diesem Teilchengehalt lag der Packungsparameter deutlich über 1 und dadurch wurde jedwede Vesikelbildung unterbunden.

Diese Proben zeigten einmal mehr, daß es bei der Chloroform-Methode von entscheidender Bedeutung ist, die richtige Geschwindigkeit für die Vesikelbildung sowie den richtigen Durchmischungsgrad zu finden, damit es nicht, wie in dieser Reihe, zur Anreicherung der Eisenoxid-Nanoteilchen in der organischen Phase kommen kann. So eine Anreicherung wird in jedem Fall dazu führen, daß es beladene und beinahe unbeladene Vesikel gibt. In vielen Fällen wird dadurch jedoch in der Chloroformphase der Teilchengehalt soweit erhöht, daß sich keine beladenen Vesikel, sondern nur noch Polymerpartikeln bilden können.

Wassermethode

Die letzten beiden Versuche, die mit P2VP(66)-PEO(44) und Eisenoxid-Nanoteilchen, deren Precursor Eisenpentacarbonyl war, hergestellt wurden, sind in Tab. 28 aufgelistet. Als Ligand dieser Teilchen wurde wieder n-Hexadecylamin verwendet. Die Vesikel wurden mittels der Wassermethode dargestellt. Hierbei war wieder zu bedenken, daß diese Methode sehr empfindlich auf die Rührbedingungen reagierte und sich aus diesen Ergebnissen kaum Grenzwerte für die Konzentrationen ermitteln ließen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 28: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Wassermethode (Vesikelreihe 7)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
34	0,5	0,1	0,2	3,7
35	0,9	0,18	0,2	~5

Beide Proben (34 und 35) zeichneten sich durch ihre Stabilität und ihre Unbeweglichkeit im Magnetfeld aus. Der Vesikelanteil lag für Probe 34 bei 30 % und für Probe 35 bei 50 %. Die Größe der verwendeten Nanoteilchen war mit 3,7 nm für Probe 34 und ungefähr 5 nm für Probe 35 in etwa gleich. Die Konzentrationen lagen bei 0,5 mg/ml für Probe 34 und 0,9 mg/ml für Probe 35 im Fall des P2VP(66)-PEO(44) und bei 0,1 mg/ml respektive 0,18 mg/ml für die Nanoteilchen.

Die Ergebnisse sind noch einmal in Tab. 29 gezeigt.

Tab. 29: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 7

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
34	30 %	nein	ja
35	50 %	nein	ja

Sowohl Probe 34 als auch Probe 35 hatten einen mäßigen Vesikelanteil (30 % und 50 %). Dies waren Ergebnisse, die bei einem Teilchengehalt von jeweils 0,2 mg/mg zu erwarten waren. Beide zeigten keine gerichtete Bewegung im Magnetfeld, jedoch war dies auch zu erwarten, da der Teilchendurchmesser 3,7 nm und 5 nm betrug und damit kleiner war als der ermittelte Minstdurchmesser.

Da die Probenanzahl zu gering war, ließ sich hier keine weitere Aussage über die Empfindlichkeit der Präparationsmethode treffen. Es bleibt die Feststellung, daß eine Einbettung von Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin in P2VP(66)-PEO(44)-Vesikel möglich ist. Bei Verwendung der richtigen Parameter (Größe und Konzentration) läßt sich diese Einbettung auch gut durch die gerichtete Bewegung der Vesikel im magnetischen Feld beweisen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

4.2.2 Eisenoxid-Nanoteilchen mit Ölsäure/Oleylamin

Wie auch im Falle des PI(53)-PEO(28) wurden für die Darstellung von Vesikeln aus P2VP(66)-PEO(44) nicht nur Eisenoxid-Nanoteilchen verwendet, die mit n-Hexadecylamin stabilisiert waren, sondern auch Teilchen, deren Liganden Ölsäure und Oleylamin waren. Für die Herstellung dieser Lösungen wurden alle drei möglichen Methoden verwendet.

Filmmethode

Die erste Methode war wieder die Filmmethode, deren Versuche in Tab. 30 zusammengefasst sind. Hier sollte wieder die beste Durchmischung und die beste Kontrolle über die Vesikelbildung gegeben sein, da es weder zu einer Anreicherung kommen konnte noch die Methode aufgrund einer fehlenden Durchmischung extrem empfindlich gegenüber den Rührbedingungen war.

Tab. 30: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Filmmethode (Vesikelreihe 8)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
36	0,6	0,1	0,17	4,4
37	2,0	2,0	1,0	~8,5
38	2,0	10,0	5,0	~8,5

Die Probe 36 zeigte bei einem Vesikelanteil von 80 % eine gerichtete Bewegung unter Einfluß eines Magneten (Abb. 37). Sie wurde mit 0,6 mg/ml P2VP(66)-PEO(44) und 0,1 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen (Größe: 4,4 nm) angesetzt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

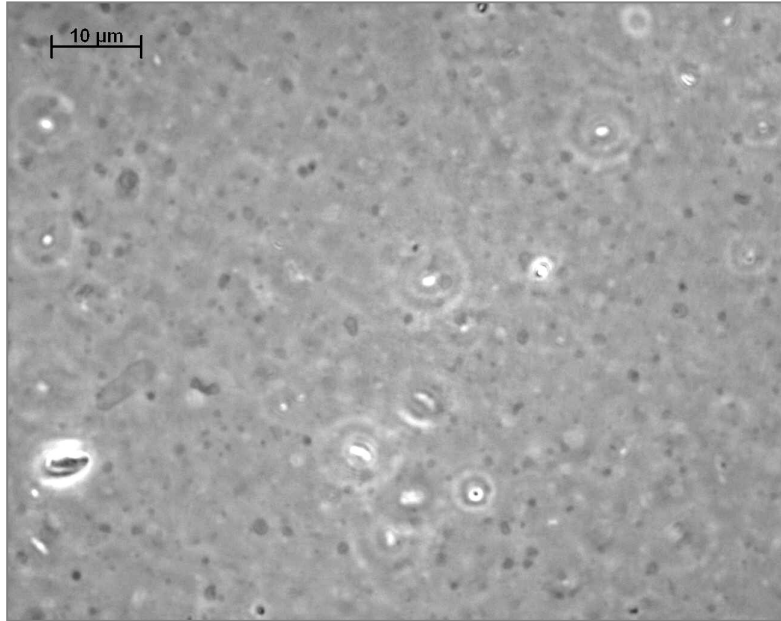


Abb. 37: Mikroskopieaufnahme von Probe 36

Die Proben 37 und 38 wurden beide mit einem recht hohen Teilchengehalt von 1,0 mg/mg bzw. 5,0 mg/mg präpariert. Beide Proben zeigten keine Vesikel. In Abb. 38 ist eine Mikroskopieaufnahme von Probe 38 zu sehen. Auf dieser Aufnahme sind deutlich die braunen Polymerpartikel zu erkennen, deren Farbe von den Nanoteilchen herrührt.

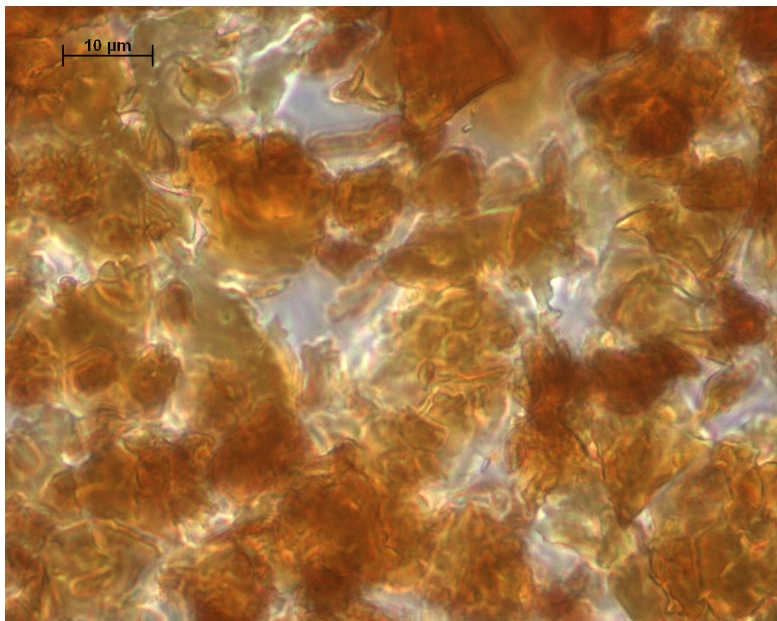


Abb. 38: Mikroskopieaufnahme von Probe 38

Die Ergebnisse der 8. Vesikelreihe sind in Tab. 31 abschließend noch einmal zusammengefasst.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 31: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 8

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
36	80 %	ja	ja
37	0 %	-	-
38	0 %	-	-

Probe 36 hatte einen Vesikelanteil von 80 %, außerdem war diese Probe stabil und zeigte eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Die beiden weiteren Proben dieser 8. Vesikelreihe (37 und 38) enthielten beide keine Vesikel. Da der Teilchengehalt bei den beiden letztgenannten Proben bei 1,0 mg/mg bzw. 5,0 mg/mg lag, war es offensichtlich, daß das Fehlen der Vesikel an einem zu hohen Teilchengehalt und somit an einem zu großen Packungsparameter (>1) lag. Probe 36 hatte hingegen nur einen Teilchengehalt von 0,17 mg/mg und lag damit in dem Konzentrationsbereich, der bereits in früheren Vesikelreihen geeignet war, stabile Vesikel herzustellen. Der Durchmesser der Nanoteilchen lag bei Probe 36 bei 4,4 nm. Da in dieser Vesikelreihe nur eine erfolgreiche Probe vorhanden war, ändert sich an der Aussage bezüglich des Grenzdurchmessers nichts.

Chloroform-Methode

Die Vesikelreihe 12 in Tab. 32 enthält die Proben mit P2VP(66)-PEO(44) und Eisenoxid-Nanoteilchen mit Oleylamin und Ölsäure, die per Chloroform-Methode dargestellt wurden. Diese Methode sollte durch die gute Durchmischung geeignet sein, bewegliche Vesikel zu präparieren. Dies gilt zumindest für die Fälle, in denen eine Anreicherung der Nanoteilchen in der organischen Phase vermieden wurde. Ansonsten sollte mit Hilfe dieser Vesikelreihe abermals untersucht werden, ob auch bei dieser Teilchensorte der Durchmesser einen Einfluß hatte.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 32: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Chloroform-Methode (Vesikelreihe 9)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
39	1,1	0,3	0,27	5,1
40	1,0	0,06	0,06	5,1
41	1,0	0,12	0,12	5,1
42	0,6	0,1	0,17	~5
43	1,0	0,5	0,5	3,9

Die Proben 39-42 besaßen alle einen Vesikelanteil von mindestens 70 %. Sie waren stabil und zeigten im Magnetfeld eine gerichtete Bewegung. Dabei unterschied sich zumindest die Konzentration der Nanoteilchen von Probe 40 mit 0,06 mg/ml zu Probe 39 mit 0,3 mg/ml um das Fünffache. Die Polymerkonzentration lag zwischen 0,6 mg/ml für Probe 42 und 1,1 mg/ml für Probe 39. Die verwendete Teilchengröße betrug 5,1 nm für die Proben 39-41 und ungefähr 5 nm für Probe 42. In Abb. 39 ist eine Mikroskopieaufnahme von Probe 39 gezeigt. Diese Probe enthielt 80 % bewegliche Vesikel und war wie die anderen drei Proben (51-53) über Monate hinweg stabil.

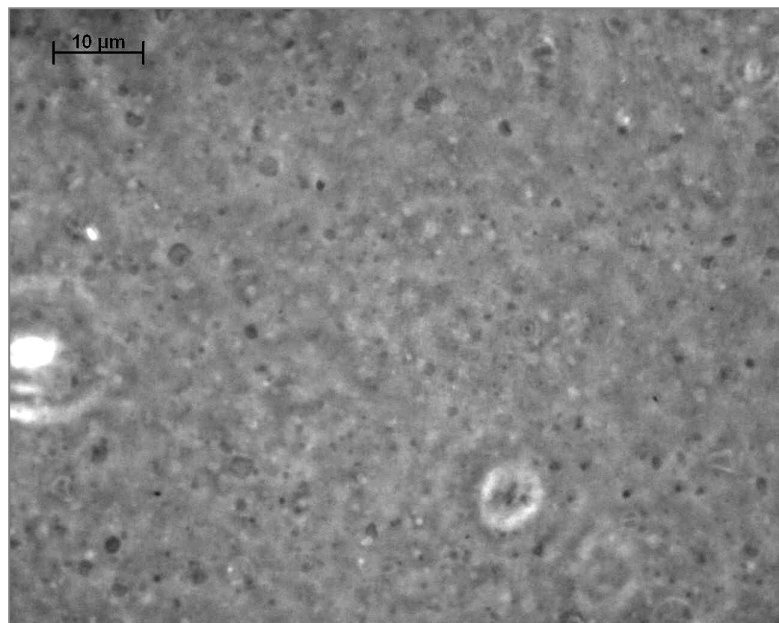


Abb. 39: Mikroskopieaufnahme von Probe 39

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Die oben gezeigte Abbildung wurde aufgenommen als die Probe ein Jahr alt war. Es waren fast nur Vesikel in der Probe und nur wenige Polymerpartikel. Die Polymerpartikel sind in der Regel als helle Punkte in diesen Aufnahmen zu erkennen.

Die Probe 43 zeigte weder eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld noch war sie stabil. Probe 43 hatte eine Polymerkonzentration von 1,0 mg/ml und die eingesetzten 3,9 nm großen Nanoteilchen wurden in einer Konzentration von 0,5 mg/ml verwendet.

Die Ergebnisse von Versuchsreihe 9 sind in der untenstehenden Tabelle (Tab. 33) abgebildet.

Tab. 33: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 9

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
39	80 %	ja	ja
40	90 %	ja	ja
41	70 %	ja	ja
42	80 %	ja	ja
43	70 %	nein	nein

In Tab. 33 ist zu sehen, daß die Proben 39-42 alle einen sehr hohen Vesikelanteil (mindestens 70 %), sowie eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zeigten. Da die Eisenoxid-Nanoteilchen dieser Proben einen Durchmesser von 5,1 nm bzw. etwa 5 nm besaßen, läßt sich weiterhin festhalten, daß es keinen feststellbaren Grenzdurchmesser für die Teilchen mit Oleylamin und Ölsäure gab. Der Teilchengehalt dieser Proben lag zwischen 0,06 mg/mg und 0,27 mg/mg. Dabei lag der maximale Teilchengehalt (0,27 mg/mg) geringfügig über der bisher ermittelten Grenzkonzentration. Diese Abweichung war jedoch relativ gering, so daß sie innerhalb der Fehlertoleranz lag. Zudem ist es möglich, daß nicht für jede mögliche Kombination aus Blockcopolymer und Liganden der Nanoteilchen dieselbe Grenzkonzentration galt.

Probe 43 hatte zwar 70 % Vesikel, aber weder waren diese stabil noch zeigten sie eine magnetische Bewegung. Daß überhaupt bei einem Teilchengehalt von 0,5 mg/mg ein so hoher Vesikelanteil entstehen konnte, war auf eine Anreicherung der Nanoteilchen in der organischen Phase zurückzuführen. In der Folge hatte der hohe Teilchengehalt durch eine Erhöhung des Packungsparameters für eine Destabilisierung der Vesikel gesorgt, die direkt nach der Selbstorganisation des Polymeres nur gering beladen waren.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Wassermethode

Die Proben 44-46 wurden mit der Wassermethode dargestellt. Ihre Zusammensetzungen sind in Tab. 34 zu sehen. Aufgrund der Empfindlichkeit dieser Methode gegenüber den Rührbedingungen wurde nicht erwartet, daß aus dieser Reihe neue Erkenntnisse über die Grenzkonzentrationen gewonnen werden. Jedoch war es für ein Gesamtbild hilfreich, ob es auch bei dieser Kombination von Teilchen und Polymer möglich ist, beladene Vesikel mit der Wassermethode herzustellen.

Tab. 34: Präparation von P2VP(66)-PEO(44)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Wassermethode (Vesikelreihe 10)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(66)-PEO(44) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)
44	0,9	0,08	0,09	~5
45	0,5	0,16	0,32	~5
46	1,6	1,9	1,19	5,1

Probe 44 enthält 0,9 mg/ml P2VP(66)-PEO(44) und 0,08 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen, die eine Größe von etwa 5 nm hatten. Die aus dieser Mischung resultierende Vesikelprobe hatte einen Vesikelanteil von 90 % (siehe Abb. 40). Die Vesikel ließen sich gezielt im Magnetfeld bewegen und waren über Monate hinweg stabil.



Abb. 40: Mikroskopieaufnahme von Probe 44

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Eine ähnliche Qualität besaß auch Probe 45, die ebenfalls einen Anteil von 90 % beweglicher Vesikel hatte. Die Zusammensetzung betrug in diesem Fall 0,5 mg/ml Polymer und 0,16 mg/ml Teilchen.

Probe 46 enthielt fast keine Vesikel. Eingesetzt wurden in dieser Probe 1,6 mg/ml Blockcopolymer und 1,9 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen.

Die Ergebnisse von Versuchsreihe 10 sind in Tab. 35 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 35: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 10

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
44	90 %	ja	ja
45	90 %	ja	ja
46	10 %	-	nein

Anhand der Ergebnisse von Vesikelreihe 10 war gut zu erkennen, daß auch bei einer Kombination aus P2VP(66)-PEO(44) und Teilchen mit Ölsäure und Oleylamin eine erfolgreiche Einbettung dieser Nanoteilchen in die Doppelschicht der Vesikel möglich war. Die Proben 44 und 45 zeigten beide einen hohen Vesikelanteil (90 %). Sie waren stabil und zeigten im Magnetfeld eine gerichtete Bewegung. Dies war bei Probe 44 zu erwarten, da der Teilchengehalt in diesem Fall bei 0,09 mg/mg lag. Dieser Teilchengehalt lag somit deutlich unter der festgestellten Grenzkonzentration von etwa 0,2 mg/mg. Bei Probe 45 wurde hingegen ein Teilchengehalt von 0,32 mg/mg verwendet. Dieser Teilchengehalt lag über der Grenzkonzentration. Die Teilchen könnten sich aufgrund der mangelnden Durchmischung bei Probe 45 nur bis zu einer gewissen Konzentration in die Doppelschicht eingebettet haben. Die in der Lösung verbliebenen Teilchen schieden sich als Niederschlag ab und nahmen somit keinen Einfluß auf die Vesikel oder ihre Stabilität. Durch dieses Verhalten der Nanoteilchen war es mit der Wassermethode unter bestimmten Bedingungen bezüglich des Rührens möglich, Proben herzustellen, die mit einem zu hohen Teilchengehalt angesetzt wurden. Diese überschüssigen Teilchen konnten sich bei einer mangelnden Durchmischung der Probe als Niederschlag absetzen und auf die Bildung und die Stabilität der Vesikel keinen Einfluß mehr nehmen.

Bei Probe 46 war der Teilchengehalt mit 1,19 mg/mg eindeutig zu hoch. Diese große Menge an Nanoteilchen konnte nicht als Niederschlag ohne Einfluß in der Lösung bleiben, da es dazu notwendig gewesen wäre keine Durchmischung zu haben. Dies war jedoch bei den hier beschriebenen Präparationen nicht zu erreichen, so daß ein Großteil der Nanoteilchen sich bei einer solchen Konzentration mit dem Polymer vermischte und daher auch einen Einfluß auf die Vesikel erhielt. In diesem speziellen Fall wurde durch die hohe Teilchenkonzentration der

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

Packungsparameter bereits zu Beginn der Vesikelbildung auf einen Wert über 1 gebracht, so daß es nicht zu einer nennenswerten Bildung von Vesikeln kam. Wie dabei zu erwarten, bildeten sich stattdessen beladene Polymerpartikel.

4.3 Vesikel aus P2VP(49)-PEO(46)

Bei dem dritten in dieser Arbeit verwendeten Polymer handelte es sich um das zweite Poly-2-vinylpyridin-*block*-polyethylenoxid (im folgenden nur noch P2VP(49)-PEO(46)). Auch im Falle dieses Polymers wurden alle drei Methoden zur Präparation von beladenen Vesikeln verwendet. Da das P2VP(49)-PEO(46) einen kürzeren hydrophoben Block hat, wurde erwartet, daß der Packungsparameter bereits ohne die Einbettung von Eisenoxid-Nanoteilchen höher war als beim P2VP(66)-PEO(44). Dies bedeutet, daß die Einbettung in dieses Polymer schwieriger sein sollte.

Filmmethode

Tab. 36 zeigt die Zusammensetzungen der Proben, die über die Filmmethode dargestellt wurden. Aufgrund der geringeren Anzahl an Versuchen, die mit diesem Polymer gemacht wurden, erfolgte diesmal keine Trennung der Versuche bezüglich der Liganden der verwendeten Nanoteilchen. Stattdessen wurde eine weitere Spalte an die Tabelle angehängt, in der die benutzten Liganden für die Eisenoxid-Nanoteilchen angeführt sind.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 36: Präparation von P2VP(49)-PEO(46) mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Filmmethode (Vesikelreihe 11)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(49)-PEO(46) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)	Liganden
47	0,6	0,1	0,17	4,4	Ös/Oa
48	0,9	0,1	0,11	3,4	Ös/Oa
49	0,6	0,1	0,17	~5	Ös/Oa
50	0,5	0,1	0,2	~5	HDA
51	0,9	0,1	0,11	8,6	HDA
52	0,5	0,1	0,2	8,6	HDA
53	0,5	0,05	0,1	8,6	HDA
54	2,0	2,0	1,0	~8,5	Ös/Oa
55	2,1	10,0	5,0	~8,5	Ös/Oa

Nur bei Probe 47 war es gelungen, bewegliche Vesikel zu erhalten. Es waren 0,6 mg/ml P2VP(49)-PEO(46) und 0,1 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen eingesetzt worden. Dabei hatten die Nanoteilchen Oleylamin und Ölsäure als Liganden und wiesen eine Größe von 4,4 nm auf. Die Probe war jedoch nicht vollkommen stabil. Innerhalb von sieben Monaten sank der Vesikelanteil von 90 % auf 30 % ab. Abb. 41 zeigt eine Mikroskopieaufnahme dieser Probe bevor die Destabilisierung einsetzte.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymervesikel

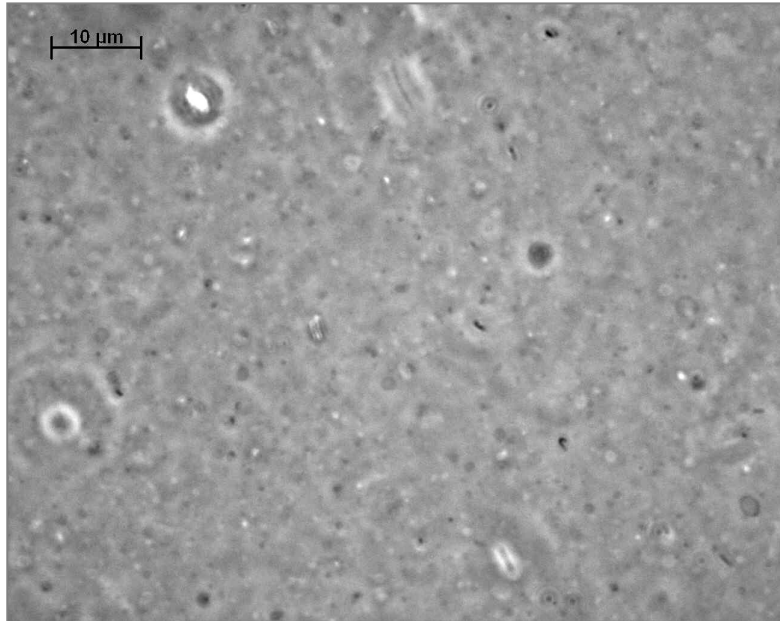


Abb. 41: Mikroskopieaufnahme von Probe 47

Bei den Proben 48-50 konnten zwar Vesikel erhalten werden, jedoch zeigte keine dieser Proben eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Die Zusammensetzungen variierten dabei bezüglich des Polymeres zwischen 0,5 mg/ml und 0,9 mg/ml. Die Konzentrationen der Teilchen waren in allen drei Proben mit 0,1 mg/ml identisch, jedoch waren zwei der Teilchenlösungen mit Oleylamin und Ölsäure stabilisiert und eine mit n-Hexadecylamin.

Die Proben 51-55 hatten keine bzw. fast keine Vesikel gebildet. Die Größe der Teilchen lag bei etwa 8,5 nm und die Konzentration lag zwischen 0,05 mg/ml und 10,0 mg/ml. Die Polymerkonzentration schwankte zwischen 0,5 mg/ml und 2,1 mg/ml.

Die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe mit P2VP(49)-PEO(46) sind in Tab. 37 zusammenfassend dargestellt.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Tab. 37: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Versuchsreihe 11

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
47	90 %	ja	nein
48	80 %	nein	nein
49	95 %	nein	nein
50	70 %	nein	nein
51	0 %	-	-
52	0 %	-	-
53	0 %	-	-
54	0%	-	-
55	0 %	-	-

Die Proben 47-50 wiesen alle einen hohen Vesikelanteil von mindestens 70 % auf, jedoch zeigte nur Probe 47 gleichzeitig eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Alle weiteren Proben dieser Reihe zeigten gar keine Vesikel. Also gab es in diesen Lösungen nur Polymerpartikel. Dies war ein Indiz für die schlechte Eignung von P2VP(49)-PEO(46) für die Einbettung von Nanoteilchen durch den hohen Packungsparameter, den das Polymer auch ohne Fremdkörper schon besitzt. Auch wenn Probe 47 bewegliche Vesikel enthielt, so war diese Probe dennoch, genau wie die Proben 48-50, instabil. Der Teilchengehalt dieser Proben schwankte zwischen 0,11 mg/mg und 0,2 mg/mg. Damit lag bei diesem Polymer entweder die Grenzkonzentration deutlich niedriger als in den vorangegangenen Reihen oder aber es war mit diesem Polymer überhaupt nicht möglich stabile und beladene Vesikel herzustellen. Der Grund hierfür könnte sein, daß der Packungsparameter der unbeladenen Vesikel schon an der Grenze lag. Es bildeten sich zwar Vesikel, diese agglomerierten jedoch aufgrund des hohen Packungsparameters nach einer gewissen Zeit. Zudem reicherten sich die Nanoteilchen gegebenenfalls bereits zu Beginn in den Polymerpartikeln an oder bildeten einen Niederschlag. Die Vesikel waren demnach nur geringfügig beladen. Diese Beladung war für eine gerichtete magnetische Bewegung unzureichend. Dies erklärt die fehlende Bewegung der Proben 48-50.

Bei den Proben 51-53 konnte der Teilchengehalt nicht der Grund für die fehlende Bildung von Vesikeln sein, da dieser mit Werten zwischen 0,1 mg/mg und 0,2 mg/mg in demselben Bereich wie bei den Proben 47-50 lag. Auch die Liganden der Teilchen können hierauf keinen entscheidenden Einfluß besitzen, da beide Ligandensysteme in den Proben 47-50 schon die Bildung von Vesikeln zeigten. Damit bleibt noch die Größe der Eisenoxid-Nanoteilchen. Diese war mit 8,6 nm größer als in den vorherigen Proben (3,4 nm bis etwa 5 nm). Die Größe der

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Nanoteilchen lag damit bereits in der Nähe der Dicke der Doppelschicht (10 nm), so daß die Doppelschicht keine ausreichende räumliche Ausdehnung für die Nanoteilchen bot und so die Einbettung behinderte.

Bei den Proben 54 und 55 war gleichfalls eine deutliche Erhöhung des Packungsparameters ursächlich für die fehlende Vesikelbildung. Jedoch war in diesem Fall nicht nur der Durchmesser der Nanoteilchen der entscheidende Grund (jeweils etwa 8,5 nm), sondern der Teilchengehalt (1,0 mg/mg bzw. 5,0 mg/mg).

Diese Versuche zeigten, daß es mit P2VP(49)-PEO(46) sehr viel schwieriger war, stabile und bewegliche Vesikel herzustellen, da der Packungsparameter dieses Polymeres größer war, als der von PI(53)-PEO(28) und P2VP(66)-PEO(44).

Chloroform-Methode

Die Vesikelreihe 12 und damit die zweite Vesikelreihe mit P2VP(49)-PEO(46) beinhaltet die Proben, die über die Chloroform-Methode dargestellt wurden. Die Zusammensetzungen dieser Proben sind in Tab. 38 zu sehen. Diese Reihe sollte noch schlechtere Ergebnisse als die korrespondierende Filmmethode aufweisen, da hier neben den Problem mit dem Packungsparameter des Polymeres auch noch die Möglichkeit einer Anreicherung der Nanoteilchen in der organischen Phase gegeben war.

Tab. 38: Präparation von P2VP(49)-PEO(46) mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Chloroform-Methode (Vesikelreihe 12)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(49)-PEO(46) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)	Liganden
56	0,5	0,1	0,2	14,1	HDA
57	0,5	0,1	0,2	~5	Ös/Oa
58	0,7	0,1	0,14	4,4	Ös/Oa
59	1,1	0,1	0,18	4,2	HDA
60	0,9	0,06	0,07	5,1	Ös/Oa
61	0,6	0,1	0,17	4,6	HDA
62	1,0	0,8	0,8	4,2	HDA

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Keine dieser Proben (56-61) zeigte eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld. Dabei variierte vor allem die Teilchenkonzentration über einen Bereich von 0,06 mg/ml für Probe 60 bis zu 0,1 mg/ml für die restlichen Proben. In den Proben 56, 59 und 61 wurden Teilchen mit n-Hexadecylamin verwendet. In den übrigen Proben waren die Liganden Oleylamin und Ölsäure. Die Größe der Teilchen reichte von 4,2 nm bei Probe 61 bis zu 14,1 nm für Probe 56. Die Polymerkonzentration lag zwischen 0,5 mg/ml für die Proben 56 und 57 und 1,1 mg/ml für die Probe 59.

Die Proben 56-61 enthielten alle mindestens 50 % Vesikel, keine dieser Proben war jedoch über einen längeren Zeitraum stabil.

Probe 62 hatte bereits zu Beginn einen Vesikelanteil von 0 %. In diesem Fall wurden 1,0 mg/ml Polymer und 0,8 mg/ml Nanoteilchen eingesetzt.

Die Ergebnisse der Chloroform-Methode mit P2VP(49)-PEO(46) sind in Tab. 39 noch einmal aufgeführt.

Tab. 39: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 12

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
56	70 %	nein	nein
57	80 %	nein	nein
58	80 %	nein	nein
59	50 %	nein	nein
60	80 %	nein	nein
61	60 %	nein	nein
62	0 %	-	-

Innerhalb dieser Reihe gab es keine einzige Probe, die eine gerichtete Bewegung von Vesikeln im Magnetfeld zeigte. Probe 62 zeigte nicht einmal Vesikel, was eindeutig an dem hohen Teilchengehalt von 0,8 mg/mg lag, der eine Bildung von Vesikeln unterband. Die Proben 56-61 zeigten zwischen 50 % und 80 % an Vesikeln, die weder eine Bewegung zeigten noch Stabilität besaßen. Der Teilchengehalt lag bei diesen Proben zwischen 0,07 mg/mg und 0,2 mg/mg. Dies bedeutete, daß eine eventuelle Grenzkonzentration für das P2VP(49)-PEO(46) unterhalb von 0,07 mg/mg liegen müßte.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Wassermethode

Die dritte Methode war auch bei diesem Polymer die Wassermethode. Die mit dieser Methode präparierten Proben sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt. Aufgrund der Tatsache, daß sich bei dieser Methode die überschüssigen Teilchen als Niederschlag in der Lösung befinden konnten, ist es möglich, daß dies eine geeignete Methode für die P2VP(49)-PEO(46)-Vesikel sein könnte. Auf diesem Wege würde der effektive Teilchengehalt, also der tatsächlich eingebettete, so weit erniedrigt, daß die Einbettung trotz des hohen Eigenpackungsparameters des Polymeres möglich werden könnte.

Tab. 40: Präparation von P2VP(49)-PEO(46)-Vesikeln mit Eisenoxid-Nanoteilchen über die Wassermethode (Vesikelreihe 13)

Proben-nummer	Konzentration an P2VP(49)-PEO(46) (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Teilchengehalt (mg/mg)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)	Liganden
63	1,2	0,5	0,42	5,1	Ös/Oa
64	0,8	0,14	0,18	4,4	Ös/Oa
65	1,1	0,52	0,47	4,4	Ös/Oa
66	0,6	0,22	0,37	3,7	HDA
67	0,9	0,3	0,33	~5	Ös/Oa
68	0,5	0,14	0,28	~4,7	HDA
69	0,6	0,6	1,0	~5	Ös/Oa
70	2,6	0,95	0,37	5,1	Ös/Oa

Auch die Vesikellösungen, die nach den oben aufgeführten Zusammensetzungen präpariert worden waren, zeigten keinerlei Stabilität, so daß die vorhandenen Vesikel sich im Laufe der Monate in Polymerpartikel umwandelten. Jedoch war es mit den Proben 63-65 gelungen, eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zu erreichen. Diese Proben beinhalteten zwischen 0,8 und 1,2 mg/ml P2VP(49)-PEO(46) und 0,14 bis 0,52 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen. Die Nanoteilchen waren in diesen Fällen alle mit Ölsäure und Oleylamin stabilisiert worden. Ihre Größe lag bei 5,1 nm für Probe 63 und bei 4,4 nm für die Proben 64 und 65. Die erreichten Vesikelanteile lagen vor der Agglomeration zwischen 50 % und 80 %. In Abb. 42 ist eine Mikroskopieaufnahme von Probe 65 mit einem Vesikelanteil von 50 % zu sehen.

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

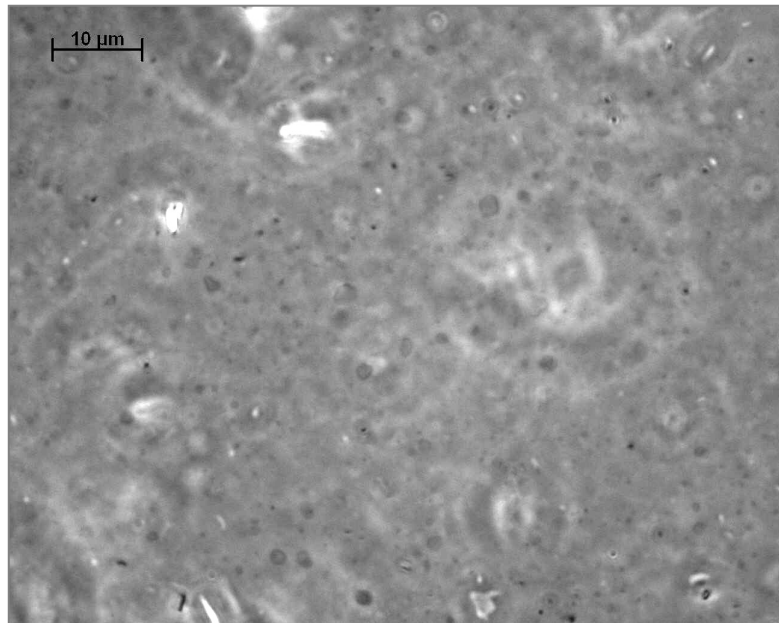


Abb. 42: Mikroskopieaufnahme von Probe 65

Die Proben 66-69 enthielten alle Vesikel, aber keine dieser Proben zeigte eine gezielte Bewegung beim Anlegen eines magnetischen Feldes. Probe 70 enthielt bereits zu Beginn keine Vesikel, der Teilchengehalt betrug 0,37 mg/mg.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe ist in Tab. 41 zu sehen.

Tab. 41: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 13

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
63	70 %	ja	nein
64	40 %	ja	nein
65	50 %	ja	nein
66	80 %	nein	nein
67	50 %	nein	nein
68	90 %	nein	nein
69	90 %	nein	nein
70	0 %	-	-

Wie bei den beiden vorherigen Präparationsmethoden (Film- und Chloroform-Methode) war es auch mit dieser Methode nicht möglich, stabile Vesikellösungen herzustellen. Dies zeigt eindeutig, daß P2VP(49)-PEO(46) nicht geeignet war, beladene Vesikel zu bilden, da der

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Packungsparameter schon unbeladen zu hoch war. Allerdings war es, anders als mit der Chloroform-Methode, möglich, mit der Wassermethode 3 Proben darzustellen, die zumindest zeitweise bewegliche Vesikel enthielten. Dies waren die Proben 63-65. Diese Proben hatten einen Teilchengehalt zwischen 0,18 mg/mg und 0,47 mg/mg. Diese Teilchengehalte waren nicht so außergewöhnlich, weil diese Proben mittels der Wassermethode präpariert wurden. Die überschüssigen Teilchen werden eine Weile als Niederschlag in der Lösung verblieben sein. Es wäre auch möglich, daß diese im Niederschlag befindlichen Nanoteilchen auch im Verlauf der Agglomeration dieser Proben keinen Einfluß hatten. In diesem Fall wäre die Destabilisierung der Vesikel nur von den eingebetteten Teilchen ausgegangen. Angesichts der Empfindlichkeit des P2VP(49)-PEO(46) gegenüber der Einbettung von Fremdkörpern in die Doppelschicht im allgemeinen, ist diese Annahme sogar wahrscheinlich.

Bei den weiteren Proben (ausgenommen 70) fand keine oder nur eine unzureichende Einbettung statt, da keine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zu beobachten war. In diesen Fällen waren vermutlich zuwenig Eisenoxid-Nanoteilchen in die Vesikel eingebettet. Der andere Teil der Eisenoxid-Nanoteilchen war als Niederschlag in der Lösung verblieben. Die wenigen eingebetteten Nanoteilchen, die nicht ausreichend waren für eine Bewegung, werden indessen für die Destabilisierung vermutlich ausgereicht haben.

Probe 70 zeigte bereits zu Beginn keine Vesikel. Der Teilchengehalt dieser Probe betrug 0,37 mg/mg. Dies ist sowohl niedriger als bei einigen der beweglichen Proben als auch bei den unbeweglichen Proben mit Vesikeln. Es ist davon auszugehen, daß in diesem Fall eine exzellente Durchmischung der Probe vorlag, so daß Polymer und Nanoteilchen ähnlich gut wie bei der Filmmethode vermengt waren. Dies führte dazu, daß sich bereits zu Beginn keine Vesikel bilden konnten, da der Packungsparameter durch eine Einbettung von Nanoteilchen im Fall von P2VP(49)-PEO(46) sehr früh (bezüglich des Teilchengehaltes) über den Wert 1 anstieg und die Bildung von Vesikeln somit unterbunden wurde.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der Vesikelreihen von Kapitel 4 (Vesikelreihen 1-13) konnte gezeigt werden, daß es prinzipiell möglich war, Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel einzubetten. Dabei war die Effizienz der erzielten Einbettung aber von einer ganzen Reihe Faktoren abhängig. Diese Faktoren wurden zu Beginn von Kapitel 4 aufgeführt. Die Vesikelreihen konnten die dort getroffenen Annahmen bestätigen bzw. die Parameter bestimmen, innerhalb derer eine erfolgreiche Einbettung möglich war.

Als erste Annahme wurde angeführt, daß die Einbettung vom verwendeten Polymer abhängig sein wird, da jedes Blockcopolymer einen eigenen Packungsparameter besitzt. Bekannt war von den Polymeren, daß sie ohne die Einbettung von Fremdkörpern alle drei (PI(53)-PEO(28),

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

P2VP(66)-PEO(44) und P2VP(49)-PEO(46)) in der Lage waren, in guter Ausbeute Vesikel zu bilden. Die Annahme besagte, daß P2VP(66)-PEO(44) besser für eine Einbettung von Nanoteilchen geeignet sein wird als P2VP(49)-PEO(46), da bei letzterem der hydrophobe Block kürzer ist und dadurch der Ausgangspackungsparameter größer war als für P2VP(66)-PEO(44). Ein direkter Vergleich dieser beiden Polymere mit dem PI(53)-PEO(28) war indes aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur nicht möglich. Während es sowohl mit PI(53)-PEO(28) als auch mit P2VP(66)-PEO(44) möglich war, eine ganze Reihe an stabilen und magnetisch beweglichen Proben herzustellen, ließen sich mit dem P2VP(49)-PEO(46) nur wenige Proben darstellen, deren Vesikel sich im Magnetfeld bewegten. Zudem waren alle Proben mit P2VP(49)-PEO(46) instabil und die Vesikel agglomerierten innerhalb weniger Monate zu Polymerpartikeln. Dieses Verhalten bewies, daß bei P2VP(49)-PEO(46) der Packungsparameter ohne die Einbettung von Fremdkörpern schon sehr nahe dem Wert 1 lag (Vesikel bilden sich bei einem Packungsparameter von 0,5-1; Polymerpartikel bei einem Wert der über 1 liegt), so daß die Einbettung der Nanoteilchen den Packungsparameter schon bei kleinsten Mengen über den kritischen Wert anhob. Dadurch bildeten sich entweder bereits zu Beginn Polymerpartikel oder es bildeten sich Vesikel, die aber wegen des hohen Packungsparameters nicht stabil waren. Bei PI(53)-PEO(28) und P2VP(66)-PEO(44) hingegen war der unbeladene Packungsparameter so niedrig, daß es innerhalb gewisser Parameter (siehe weiter unten) möglich war, erfolgreich Nanoteilchen in deren Doppelschicht einzubetten.

Es konnte anhand der Vesikelreihen gezeigt werden, daß sowohl der PI-Block als auch der P2VP-Block mit den beiden verwendeten Liganden-Systemen (n-Hexadecylamin bzw. Oleylamin/Ölsäure) miteinander mischbar waren. Damit war es mit allen hier aufgeführten Kombinationen möglich, die Eisenoxid-Nanoteilchen in den hydrophoben Teil der Doppelschicht einzubetten.

Neben den Abhängigkeiten von dem verwendeten Polymer und den stabilisierenden Liganden der Nanoteilchen, sollte auch gezeigt werden, daß die Präparationsmethode einen Einfluß auf die Einbettungseffizienz besaß. Dabei sollte die Filmmethode die zuverlässigste dieser Methoden sein, da in diesem Fall Polymer und Nanoteilchen sehr gut durchmischt wurden. Diese Durchmischung war zwar auch in der Chloroform-Methode gegeben, jedoch konnte es hier zu einer Anreicherung in der Chloroformphase kommen, die zur unerwünschten Bildung unbeladener Vesikel führen konnte. Die Wassermethode war die Methode mit der schlechtesten Durchmischung. Diese Methode reagierte am empfindlichsten auf die Rührbedingungen. Tatsächlich konnte mittels der Vesikelreihen gezeigt werden, daß es bei Verwendung der richtigen Parameter möglich war mit der Film- und der Chloroform-Methode bewegliche und stabile Vesikel herzustellen. Bei der Wassermethode bestätigte sich, daß die Ergebnisse unberechenbarer waren, da es durchaus stabile und bewegliche Vesikel bei Verhältnissen gab, die mit einer der anderen Methoden nicht erreichbar waren. Dies war ein Indiz für die Unzuverlässigkeit der

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

Wassermethode, bei der es durch Unregelmäßigkeiten in der Durchmischung zur Bildung eines Niederschlags aus Nanoteilchen kommen konnte, die in der Folge nicht für eine Einbettung zur Verfügung standen. Bei der Chloroform-Methode zeigte sich indes tatsächlich die Möglichkeit einer Anreicherung der Eisenoxid-Nanoteilchen in der organischen Phase. In diesen Fällen bildeten sich unbeladene Vesikel und beladene Partikel. Es war bei dieser Methode wichtig, mit der Verdampfung des Chloroforms die richtige Geschwindigkeit zu treffen, die mit der Selbstorganisation der Vesikel harmonierte und so eine gleichmäßige Einbettung der Nanoteilchen in die Vesikel gewährleistete. Die sicherste Methode war daher tatsächlich die Filmmethode, da sie eine sehr gute Durchmischung kombinierte mit einer sofort stattfindenden Einbettung. Diese schnelle Einbettung wurde durch das Fehlen einer organischen Phase gewährleistet, da somit der hydrophobe Teil der Doppelschicht (oder Polymerpartikel) die einzige Möglichkeit für die ebenfalls hydrophoben Nanoteilchen war, nicht mit der wässrigen Phase in Kontakt zu kommen.

Wie bereits in den Annahmen geschrieben, war die Veränderung des Packungsparameters natürlich nicht nur davon abhängig, ob Nanoteilchen in die Doppelschicht eingebettet wurden, sondern auch wie hoch die Konzentration der eingebetteten Nanoteilchen war. Es wurde angenommen, daß der Packungsparameter umso weiter stieg, je mehr Nanoteilchen eingebettet wurden. Diese Annahme konnte in allen Vesikelreihen von PI(53)-PEO(28) und P2VP(66)-PEO(44) bewiesen werden. Der kritische Teilchengehalt, oberhalb dessen die Bildung von Polymerpartikeln überwog, lag dabei bei etwa 0,2-0,3 mg/mg. Proben mit einem höheren Teilchengehalt enthielten entweder nur Polymerpartikel oder die vorhandenen Vesikel agglomerierten nach einer Weile zu Partikel. Dieser Wert galt sowohl für die Film- als auch für die Chloroform-Methode. Dabei war zu bedenken, daß auch bei diesen beiden Methoden die Nanoteilchen nur teilweise in die Vesikel eingebettet wurden. Der andere Teil wurde in die Polymerpartikel eingebettet. Aufgrund dieses Verhaltens ließ sich nicht genau bestimmen, wie hoch der Teilchengehalt in den Vesikeln tatsächlich war. Es ließ sich aber festhalten, daß für die gesamte Probe (Vesikel und Polymerpartikel) der kritische Teilchengehalt bei 0,2-0,3 mg/mg lag. Für die Wassermethode war aufgrund der starken Abhängigkeit von den Rührbedingungen kein solcher Grenzwert anzugeben, allerdings dürfte der effektiv eingebettete Teilchengehalt bei diesen Proben denen der beiden anderen Präparationsmethoden entsprechen.

Auch die Abhängigkeit der magnetischen Beweglichkeit der Vesikel von der Größe der Eisenoxid-Nanoteilchen konnte zumindest zum Teil bestätigt werden. In diesem Fall mußte wieder eindeutig zwischen den beiden verwendeten Ligandensystemen unterschieden werden. Während bei den Teilchen mit Oleylamin und Ölsäure kein Mindestdurchmesser festzustellen war, war bei den Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin ein solcher Wert klar zu beweisen. Alle Proben, die Nanoteilchen enthielten, die kleiner waren als etwa 8 nm, zeigten keinerlei gerichtete Bewegung im Magnetfeld. Hingegen ließen sich die Proben mit Nanoteilchen,

4. Einbetten von Eisenoxid-Nanoteilchen in Blockcopolymer-vesikel

die größer als 8 nm waren problemlos mittels eines Magneten bewegen. Damit gilt, daß bei den Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin ein Mindestdurchmesser von etwa 8 nm benötigt wurde, um die Reibung und die Brownsche Molekularbewegung der Vesikel zu überwinden. Auch für Nanoteilchen mit Ölsäure und Oleylamin wird es einen Mindestdurchmesser geben, da mit kleiner werdenden Teilchen die Sättigungsmagnetisierung immer weiter abnimmt bis die Nanoteilchen so klein werden, daß eine Magnetisierung, und damit eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld, nicht mehr möglich ist.

Es konnte somit mit den Vesikelreihen 1-13 nicht nur bewiesen werden, daß eine Einbettung in die Doppelschicht der Vesikel möglich ist, sondern auch welche genauen Parameter für eine erfolgreiche Einbettung eingehalten werden mussten. Einzig das P2VP(49)-PEO(46) war für eine solche Einbettung ungeeignet, da der Packungsparameter bereits ohne die Einbettung der Nanoteilchen relativ hoch war und durch die Nanoteilchen über einen Wert von 1 stieg und sich damit keine stabilen Vesikel bilden konnten. Bei den anderen beiden Polymeren (PI(53)-PEO(28) und P2VP(66)-PEO(44)) mußte insbesondere darauf geachtet werden, daß die Eisenoxid-Nanoteilchen mit n-Hexadecylamin einen Mindestdurchmesser von etwa 8 nm aufweisen mußten und daß der Teilchengehalt generell höchstens 0,2-0,3 mg/mg betragen sollte.

5. Entfernen der Polymerpartikel

5. Entfernen der Polymerpartikel

Viele der in Kapitel 4 aufgeführten Proben beinhalteten noch einen signifikanten Anteil an Polymerpartikeln. Keine der gezeigten Proben war von diesen Polymeragglomeraten vollständig frei. Für eine spätere praktische Anwendung wäre es wünschenswert Vesikelproben herstellen zu können, die von diesen Polymerpartikeln völlig befreit sind, zumindest aber einen möglichst niedrigen Anteil davon aufweisen. Auch für die mikroskopische Analyse der Proben stellten die verbliebenen Polymeragglomerate ein Problem dar, da sie sich zumeist schneller als die Vesikel im Magnetfeld bewegen ließen. Um die Vesikellösungen von den Polymerpartikeln zu reinigen, wurde diese schnellere Bewegung ausgenutzt.

Zur Entfernung der Polymeragglomerate wurde für eine Minute ein Magnet an die Wandung des Probengefäßes montiert und die so aufgereinigte Lösung anschließend abpipettiert. Bei dieser Methode blieben die höher beladenen Polymerpartikel am Magneten, während die Vesikel in der Lösung blieben. Eine Auflistung der nach dieser Methode behandelten Proben ist in Tab. 42 zu sehen.

Tab. 42: Proben, die für eine magnetische Reinigung ausgewählt wurden, und ihr Polymer sowie der Vesikelanteil vor der Behandlung (Vesikelreihe 14)

Probennummer	Polymer	Vesikelanteil (vor der Behandlung)
2	PI(53)-PEO(28)	80 %
7	PI(53)-PEO(28)	70 %
8	PI(53)-PEO(28)	20 %
12	PI(53)-PEO(28)	50 %
14	PI(53)-PEO(28)	40 %
15	PI(53)-PEO(28)	30 %
41	P2VP(66)-PEO(44)	70 %
64	P2VP(49)-PEO(46)	40 %

Anhand der Tabelle 42 ist zu erkennen, daß die Lösungen, die für eine Aufreinigung per Magnet ausgewählt wurden, sehr unterschiedlich bezüglich ihres Vesikelanteiles waren. Die meisten der selektierten Proben enthielten Vesikel aus PI(53)-PEO(28). Daß der Anteil an Proben mit P2VP(49)-PEO(46) so gering war, ist nicht verwunderlich, da die Ergebnisse aus Kapitel 4.3

5. Entfernen der Polymerpartikel

deutlich zeigten, daß dieses Polymer zur Darstellung von beladenen Vesikeln von den drei verwendeten Polymeren am wenigsten geeignet war. Die Ergebnisse der Aufreinigung der aufgeführten Vesikelpuben zeigt Tab. 43.

Tab. 43: Verbesserung des Vesikelanteils nach der Behandlung und die Stabilität der behandelten Proben (Vesikelreihe 14)

Probennummer	Vesikelanteil (nach der Behandlung)	prozentuale Verbesserung des Vesikelanteils	Stabilität der behandelten Proben
2	90 %	+ 10 %	ja
7	80 %	+ 10 %	ja
8	20 %	± 0 %	?
12	90 %	+ 40 %	-
14	70 %	+ 30 %	ja
15	40 %	+ 10 %	ja
41	90 %	+ 20 %	ja
64	80 %	+ 40 %	nach 2. Behandlung keine Vesikel mehr vorhanden

Um die in Tab. 43 gezeigten Ergebnisse besser verstehen zu können, sind in der nächsten Tabelle (Tab. 44) noch einmal die Zusammensetzungen der zur Aufreinigung ausgewählten Proben aufgelistet.

5. Entfernen der Polymerpartikel

Tab. 44: Zusammensetzung der ausgewählten Proben und deren Präparationsmethode
(Vesikelreihe 14)

Proben-nummer	Konzentration an Polymer (mg/ml)	Konzentration an Eisenoxid-Nanoteilchen (mg/ml)	Größe der verwendeten Nanoteilchen (nm)	Präparations-methode	Liganden der Teilchen
2	1,0	0,05	8,6	Film	HDA
7	1,4	0,2	14,1	Chloroform	HDA
8	0,5	0,1	14,1	Chloroform	HDA
12	2,1	2,0	~ 8,5	Film	Ös/Oa
14	1,1	0,5	~ 5	Wasser	Ös/Oa
15	1,1	0,1	~ 5	Wasser	Ös/Oa
41	1,0	0,12	5,1	Chloroform	Ös/Oa
64	0,8	0,14	4,4	Wasser	Ös/Oa

Sehr erfolgreich war die Reinigung der Proben 12, 14 und 64, da bei ihnen der Anstieg des Vesikelanteils zwischen 30 % und 40 % lag. Die Präparation dieser Proben selbst war unterschiedlich. Die Proben 14 und 64 wurden über die Wassermethode präpariert, während 12 durch die Filmmethode entstanden war. Die Konzentrationsverhältnisse lagen zwischen 0,14 mg/ml für Probe 64 und 2,0 mg/ml für Probe 12 für die Eisenoxid-Nanoteilchen und 0,8 mg/ml bei Probe 64 und 2,0 mg/ml im Fall von Probe 12 für das Polymer. Dabei wurden die Proben 14 und 12 mit PI(53)-PEO(28) hergestellt und 64 mit P2VP(49)-PEO(46). Die Liganden für die verwendeten Nanoteilchen waren in allen Fällen Ölsäure und Oleylamin. In Abb. 43 ist eine lichtmikroskopische Aufnahme von Probe 14 vor der Reinigung zu sehen. In der darauffolgenden Abbildung 44 ist dieselbe Probe nach der Behandlung zu sehen.

5. Entfernen der Polymerpartikel

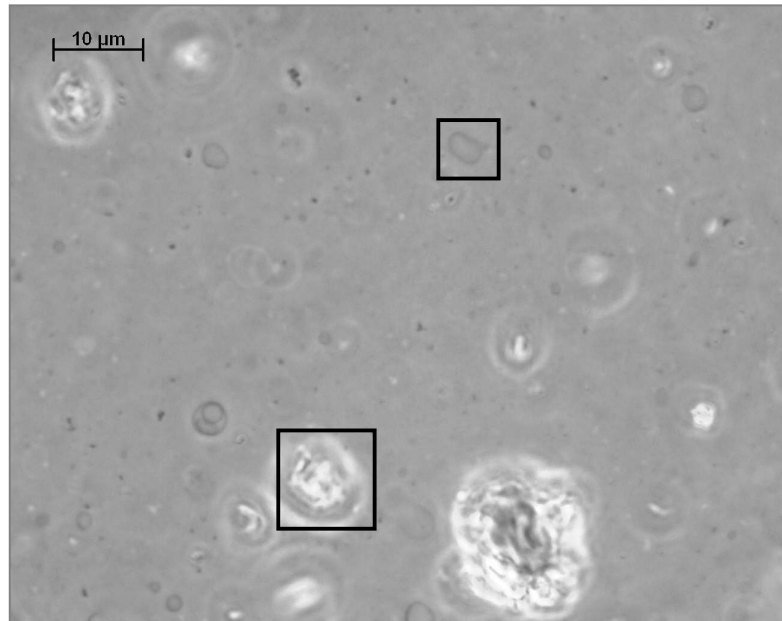


Abb. 43: Mikroskopieaufnahme von Probe 14 vor der Reinigung

In Abbildung 43 ist deutlich erkennbar, daß diese Proben neben etwa 40 % Vesikeln (kleineres Kästchen im Bild) auch eine gut zu erkennende Anzahl an Polymerpartikeln enthielt (größeres Kästchen im Bild). Die Größe der Polymerpartikel variierte dabei über einen erheblichen Bereich. Neben den gut sichtbaren großen Polymerpartikeln gab es auch einige kleinere helle Punkte, die auf Polymerpartikel und deren Brechungsverhalten zurückzuführen waren.

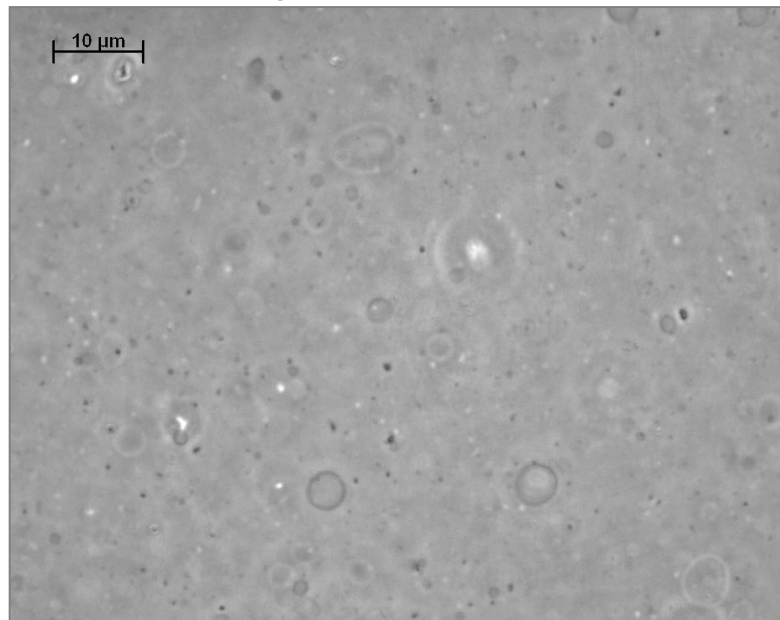


Abb. 44: Mikroskopieaufnahme von Probe 14 nach der Reinigung

5. Entfernen der Polymerpartikel

Es ist deutlich zu erkennen, daß Probe 14 nach der Reinigung keine großen Polymerpartikel mehr enthielt. In der Lösung befanden sich nur noch wenige kleine Partikel, die in der Mikroskopieaufnahme als helle Punkte zu sehen sind, sowie eine große Anzahl an Vesikeln.

Daß diese Vesikel immer noch eine gut gerichtete Bewegung im Magnetfeld zeigten, ist in den folgenden Abbildungen (45-47) zu erkennen. Es handelt sich hierbei um Standbilder eines Filmes, der am Lichtmikroskop angefertigt wurde, nachdem die Polymerpartikel aus Probe 14 entfernt worden waren. Im Kästchen ist das fokussierte Vesikel zu sehen, es hatte einen Durchmesser von ungefähr 4 μm .

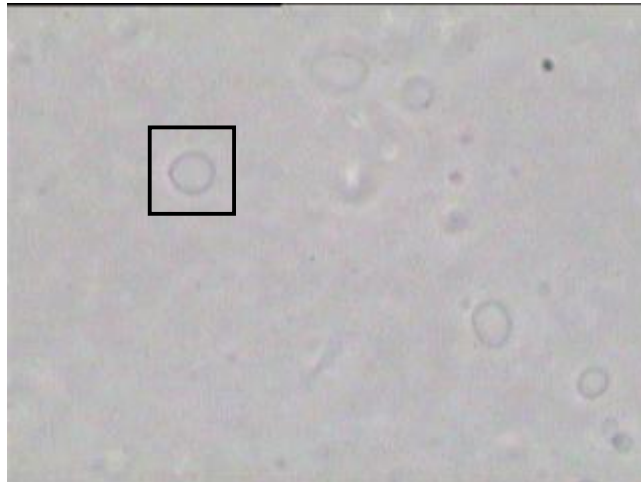


Abb. 45: Standbild von Probe 14 nach dem Entfernen der Polymerpartikel (17 s)

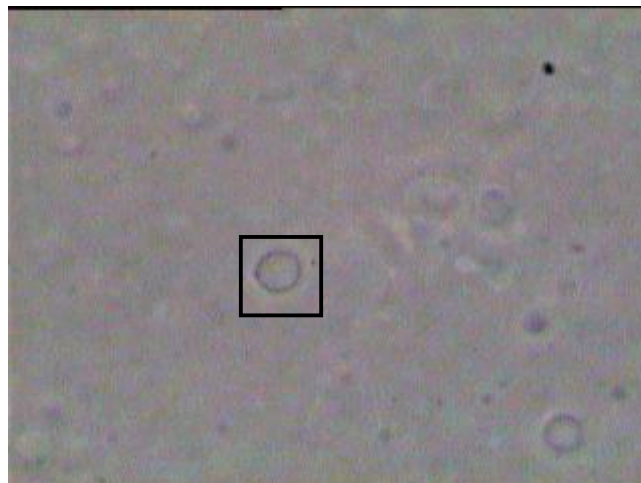


Abb. 46: Standbild von Probe 14 nach dem Entfernen der Polymerpartikel (20 s)

5. Entfernen der Polymerpartikel

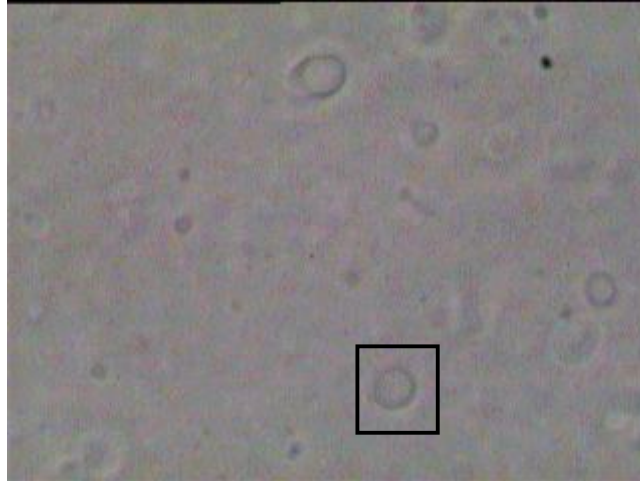


Abb. 47: Standbild von Probe 14 nach dem Entfernen der Polymerpartikel (22 s)

Bei Probe 7 lag der Vesikelanteil vor dem Entfernen der Polymerpartikel mit 70 % bereits sehr hoch. Die Probe setzte sich aus 1,4 mg/ml PI(53)-PEO(28) und 0,2 mg/ml Eisenoxid-Nanoteilchen zusammen. Der Anteil an Vesikeln konnte daher durch die Reinigung nur noch um 10 % erhöht werden. Von dieser Probe wurden neben der lichtmikroskopischen Begutachtung auch TEM-Bilder angefertigt. Diese TEM-Bilder wurden abermals von Dr. Heinrich Hohenberg vom Heinrich-Pette-Institut angefertigt. Die Probe wurde hierzu wieder bei tiefen Temperaturen eingebettet. Dann wurden Schnitte angefertigt, die anschließend im TEM untersucht werden konnten. Die nächste Abbildung (48) zeigt zunächst eine Mikroskopieaufnahme nach der Reinigung, die Abbildungen 49 und 50 zeigen TEM-Bilder dieser Probe.

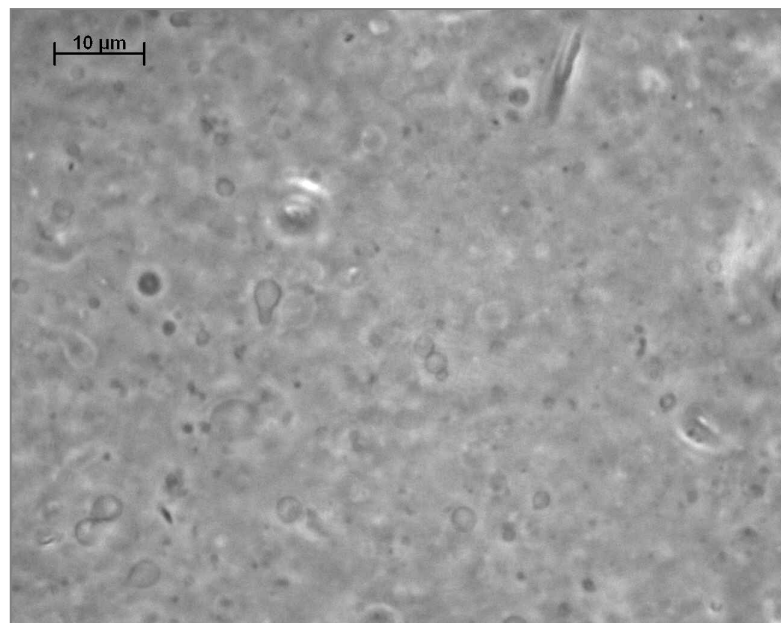


Abb. 48: Mikroskopieaufnahme von Probe 7

5. Entfernen der Polymerpartikel

Auf der obigen Abbildung ist der niedrige Anteil an Polymerpartikeln gut zu erkennen. Die Vesikel waren zum größten Teil sphärisch.

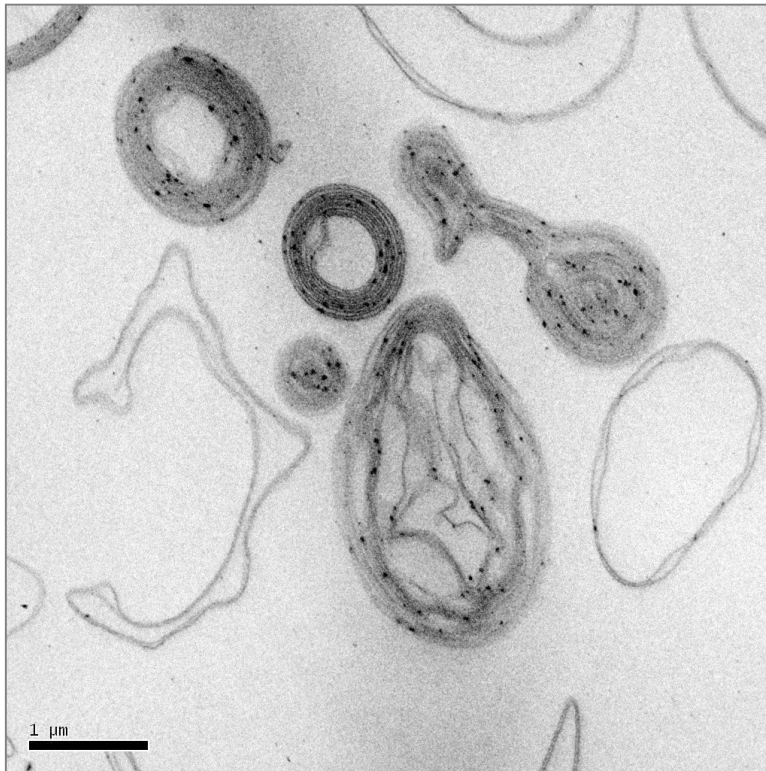


Abb. 49: TEM-Aufnahme von Probe 7

Die Kontrasterzeugung erfolgte in diesem Fall mit Osmiumtetroxid und Uranylacetat. Dabei wurde der PEO-Block von dem Uranylacetat kontrastiert und der PI-Block wieder vom Osmiumtetroxid. Durch dieses Präparation ist auf diesen Bildern auch die Doppelschichtstruktur zu erkennen, da das PEO von dem Uranylacetat bedeutend dunkler eingefärbt wurde als der PI-Block vom Osmiumtetroxid. Die in Abb. 49 wiedergegebene erste TEM-Aufnahme gibt eine Übersicht über die Vesikel und die Verteilung der eingebetteten Nanoteilchen. In dieser Aufnahme ist zu erkennen, daß viele der Vesikel auch nach der Einbettung noch sphärisch waren, es aber auch einige ausgefallene Formen gab. So war ein Teil der Vesikel beispielsweise schlauchförmig. Die meisten dieser Vesikel waren jedoch nicht unilamellar, sondern multilamellar. Diese unterschiedliche Einschätzung könnte an der begrenzten Auflösung des Lichtmikroskopes liegen. Aus den obengezeigten Abbildungen wird deutlich, daß die verschiedenen Doppelschichten der multilamellaren Vesikel sehr dicht aneinander lagen, so daß es vermutlich nicht möglich war, diese am Lichtmikroskop getrennt voneinander aufzulösen. Diese Tatsache war aus der lichtmikroskopischen Aufnahme nicht zu erkennen gewesen. Dort hatten die Vesikel in der Regel unilamellar ausgesehen. Die Eisenoxid-Nanoteilchen waren gleichmäßig über die Doppelschichten der Vesikel verteilt. Diese Gleichmäßigkeit war bei der Probe 10 in Kap. 4.1.2 nicht vorhanden gewesen. Die nächste Abbildung zeigt ein Vesikel von Probe 7 in einer höheren Auflösung.

5. Entfernen der Polymerpartikel

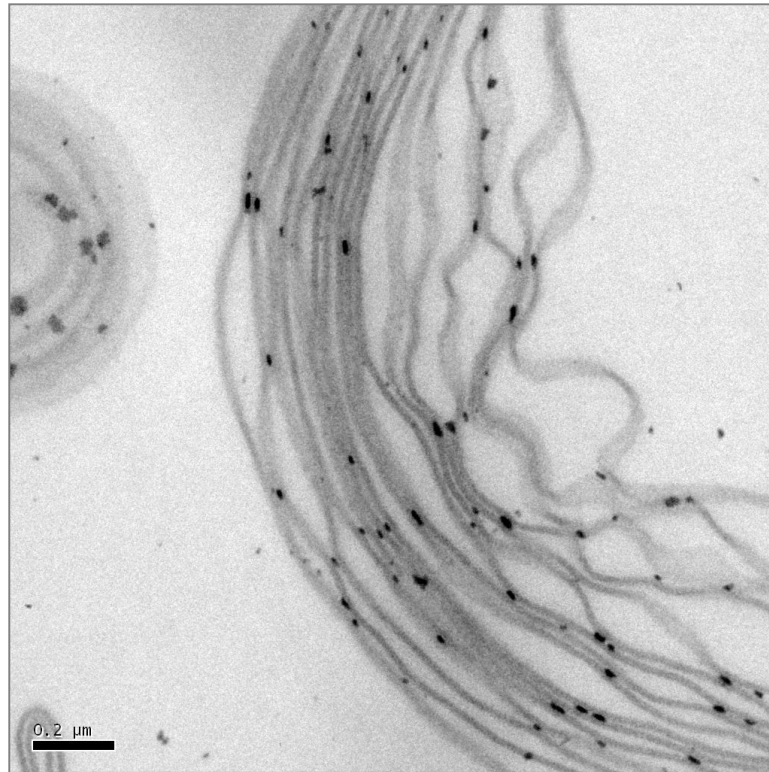


Abb. 50: TEM-Aufnahme von Probe 7

Die obige Abbildung 50 zeigt wie Abb. 49 die relativ gleichmäßige Verteilung der Nanoteilchen über die Membran der Vesikel. Bei näherer Betrachtung ist zu sehen, daß die eingebetteten Nanoteilchen größer waren als sie es nach den Ergebnissen der Synthesen hätten sein dürfen. Der vor der Einbettung über TEM-Aufnahmen bestimmte Durchmesser der Eisenoxid-Nanoteilchen betrug 14,1 nm. Die kleinsten zu sehenden Agglomerate von Nanoteilchen hatten etwa dieselbe Größe, die größeren erreichten jedoch bis zu 60 nm. Dies bedeutet, daß sich nicht nur einzelne Nanokristalle einlagerten, sondern zum Teil drei bis vier Nanoteilchen sich nah beieinander in die Polymermatrix einbetteten. Diese Agglomerate wiesen dabei zumeist eine längliche Form auf. Die längliche Form der Nanoteilchen-Agglomerate kann z. B. durch die geometrischen Gegebenheiten der Vesikeldoppelschicht verursacht worden sein. Probe 12 bildete durch die hohe Ausgangsbeladung eine Ausnahme in den selektierten Proben. Abb. 51 zeigt eine Mikroskopieaufnahme dieser Probe vor der Behandlung. Die Konzentration der Nanoteilchen lag bei 2,0 mg/ml und die Polymerkonzentration bei 2,1 mg/ml. Die Probe wurde per Filmmethode präpariert.

5. Entfernen der Polymerpartikel

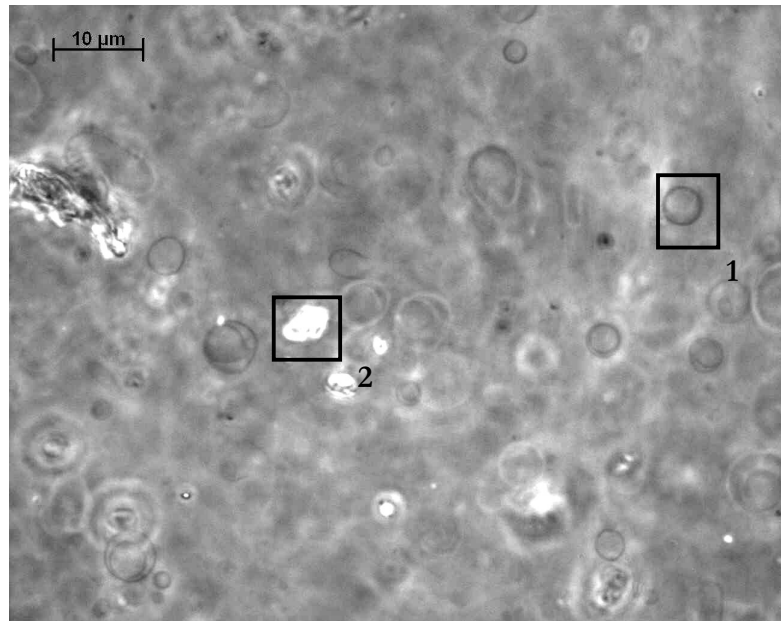


Abb. 51: Mikroskopieaufnahme von Probe 12 vor der Reinigung

In dieser Aufnahme sind große Vesikel (1) zu erkennen. Zudem sind Polymerpartikel (2) zu sehen, die sich durch eine bräunliche Färbung auszeichneten, die in einer entsprechenden Farbaufnahme zu erkennen gewesen wären. Die verwendete Beladung von 0,95 mg/mg bildete den Grenzbereich, bei dem es noch möglich war, aus PI(53)-PEO(28) bewegliche Vesikel herzustellen. Ein höherer Teilchengehalt der Eisenoxid-Nanoteilchen führte zur Bildung von Polymerpartikeln. Selbst eine Konzentration von 0,95 mg/mg führte nicht zu dauerhaft stabilen Proben. Innerhalb weniger Wochen kollabierten die vorhandenen Vesikel und es bildeten sich Polymerpartikel. Um dies zu vermeiden, sollte versucht werden, die Polymerpartikel und damit das überschüssige Eisenoxid per Magnet zu entfernen. Abb. 52 zeigt eine Mikroskopieaufnahme von Probe 12 nach der Reinigung.

5. Entfernen der Polymerpartikel

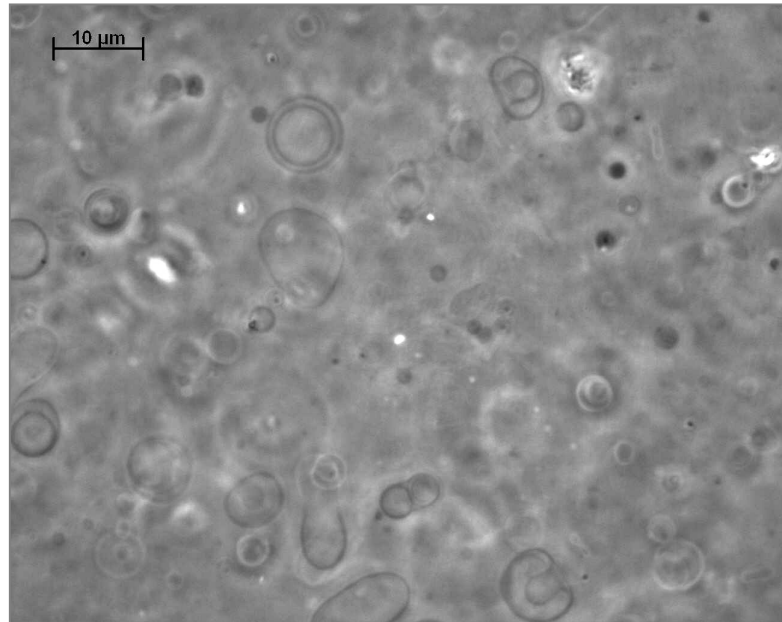


Abb. 52: Mikroskopieaufnahme von Probe 12 nach der Reinigung

An Abb. 52 ist gut zu erkennen, daß durch die Reinigung der Probe 12 nicht alle Polymeragglomerate entfernt werden konnten. Tatsächlich sah die Probe bei direkter Beobachtung besser aus, als die davon angefertigte Fotografie. Dies liegt vor allem an der Tatsache, daß die Polymerpartikel sich auch als heller Fleck bemerkbar machen, wenn sie unter- oder oberhalb der Fokusebene liegen, während Vesikel nur zu sehen sind, wenn sie direkt fokussiert sind. Der Vesikelanteil war durch die Aufreinigung um 40 % auf 90 % gestiegen und die Probe zeigte sowohl Bewegung als auch Stabilität. Gerade die Stabilität war bei der unbehandelten Probe nicht vorhanden gewesen.

Daß diese Methode der Reinigung nicht nur im Fall von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln anwendbar war, zeigt Probe 41. Das eingesetzte Polymer war hierbei P2VP(66)-PEO(44) und der Vesikelanteil vor der Magneteinwirkung betrug 70 %. Um dieses Ergebnis zu erreichen, wurden in diesem Fall 1,0 mg/ml Polymer und 0,12 mg/ml Nanoteilchen mit einem Durchmesser von 5,1 nm per Chloroform-Methode dargestellt. Abb. 53 zeigt Probe 41 vor der Reinigung.

5. Entfernen der Polymerpartikel

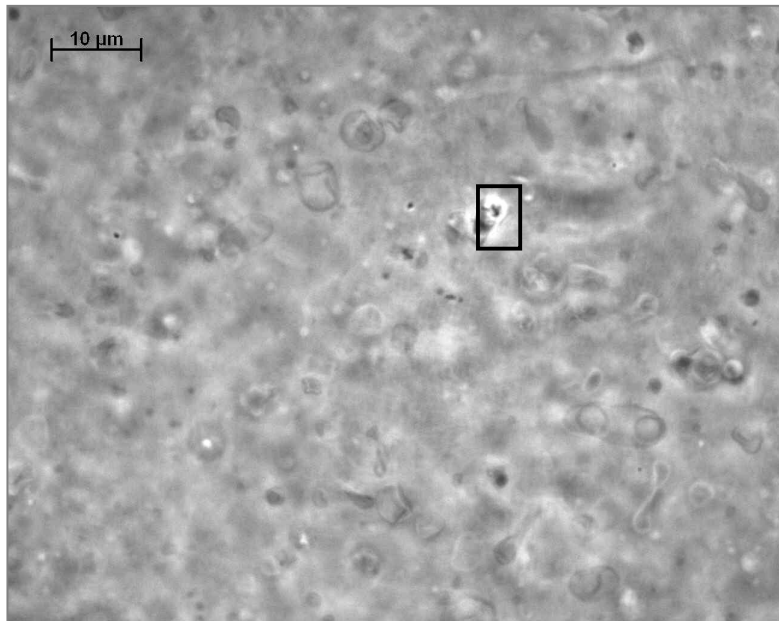


Abb. 53: Mikroskopieaufnahme von Probe 41 vor der Reinigung

Schon an dieser Aufnahme ist der niedrige Anteil an agglomeriertem Polymer deutlich zu erkennen. Ein Polymerpartikel ist durch das Kästchen in der Abbildung gekennzeichnet. In der folgenden Abbildung (54) ist dieselbe Probe nach der Aufreinigung durch einen Magneten abgebildet.

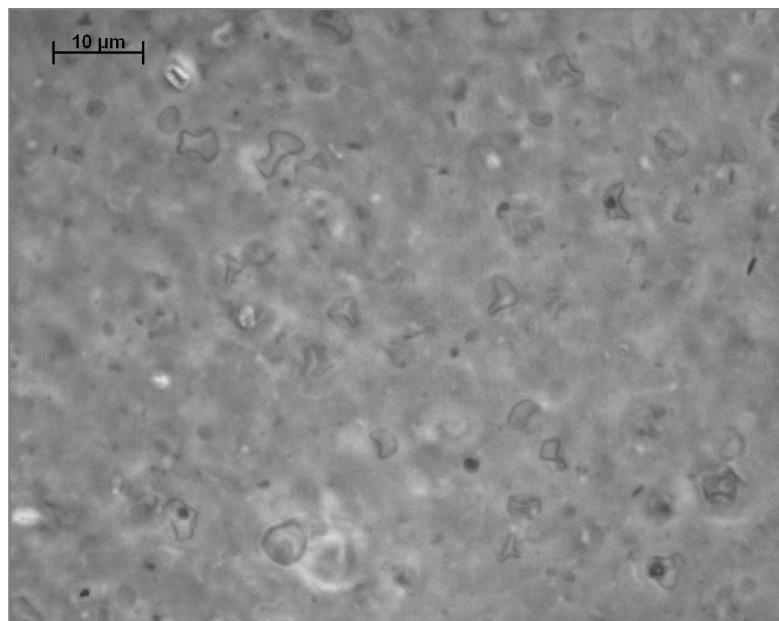


Abb. 54: Mikroskopieaufnahme von Probe 41 nach der Reinigung

In Abb. 54 sind fast keine Polymeraggregate mehr zu erkennen. Obwohl der Vesikelanteil auch vor der Reinigung schon sehr hoch war, war es gelungen, noch weitere Polymerpartikel mit Hilfe

5. Entfernen der Polymerpartikel

eines Magneten zu entfernen. Die Polymerpartikel vollständig zu entfernen, war jedoch auch bei dieser Probe nicht realisierbar.

Bisher wurde gezeigt, daß es möglich ist, Vesikelparten von einem Teil der Polymerpartikel zu befreien und damit für eine Qualitätsverbesserung der Proben zu sorgen. Diese Art der zuvor beschriebenen Reinigung war jedoch nicht bei allen Proben erfolgreich. Ein Beispiel für eine solche Vesikellösung ist Probe 15. Das hierfür eingesetzte Polymer war PI(53)-PEO(28) und die Nanoteilchen waren mit Ölsäure und Oleylamin als Liganden synthetisiert worden. Die Konzentration der Eisenoxid-Nanoteilchen lag bei 0,1 mg/ml und die des Polymers bei 1,1 mg/ml. Die Probe wurde mittels der Wassermethode präpariert. Nach einigen Tagen, in denen die Vesikel entstanden, enthielt die Probe einen Anteil an Vesikeln von 30 % (siehe Abb. 55).

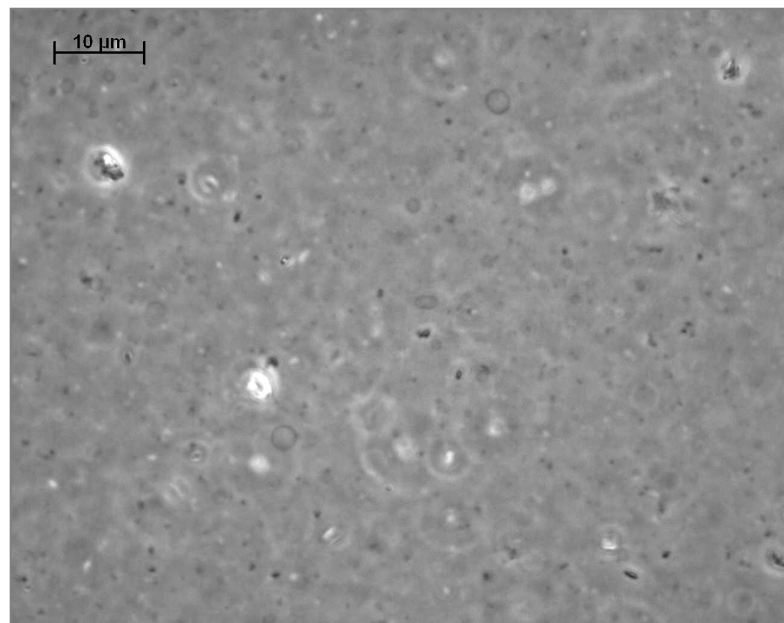


Abb. 55: Mikroskopieaufnahme von Probe 15 vor der Reinigung

Anhand des Bildes wird der niedrige Vesikelanteil deutlich. Eine solche Probe hätte eigentlich gut geeignet für die Reinigung sein müssen, da sich bei ihr der Vesikelanteil drastisch erhöhen lassen sollte. Das Ergebnis der Reinigung ist in Abb. 56 gezeigt.

5. Entfernen der Polymerpartikel

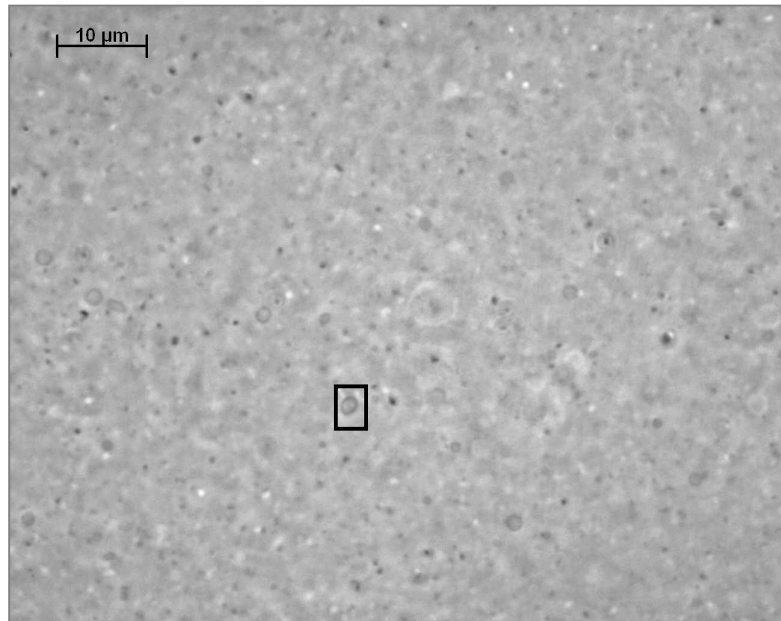


Abb. 56: Mikroskopieaufnahme von Probe 15 nach der Reinigung

In der Abb. 56 sind nur wenige Vesikel zu erkennen (siehe Kästchen) und viele, wenn auch kleine, Polymerpartikel. Der prozentuale Anteil an Vesikeln hatte sich durch die Prozedur kaum verändert.

Abschließend läßt sich sagen, daß es möglich war unter Zuhilfenahme eines Magneten überschüssige Polymerpartikel zu entfernen, jedoch war die Effektivität dieser Methode nicht bei jeder Probe gleich. Generell wurde dieser Weg der Reinigung dadurch möglich, daß die Polymerpartikel häufig mit mehr Eisenoxid-Nanoteilchen beladen waren als die Vesikel. Der Grund für diese höhere Beladung lag in der Struktur von Polymerpartikeln und Vesikeln. Die Vesikel besaßen als Hohlkugeln nur eine dünne Membran, deren Inneres hydrophob war (siehe Kap. 2.4), das Innere der Hohlkugeln war hingegen hydrophil. Dem gegenüber stellten die Polymerpartikel Vollkörper dar, in deren Volumen viel Platz für hydrophobe Substanzen war. Die Nanoteilchen selbst hatten eine hydrophobe Hülle aus langkettigen organischen Liganden. Sie waren sehr gut in Lösungsmitteln wie n-Hexan oder Chloroform löslich, ließen sich jedoch nicht ohne weitere Modifikationen in Wasser oder andere polare Lösungsmittel transferieren. Damit war es diesen Teilchen nur möglich, sich in die Doppelschicht der Vesikel oder in die Polymerpartikel einzubetten oder als Niederschlag am Boden der wäßrigen Lösung zu bleiben. Da die Aufnahmekapazität der Vesikel durch die geometrischen Gegebenheiten begrenzt war, wurden die Polymerpartikel mit überschüssigen Eisenoxid-Nanoteilchen beladen. Dieses Einbetten der Teilchen in die Partikel führte im Extremfall zu einer deutlichen braunen Färbung der Agglomerate, die unter dem Mikroskop sichtbar wurde. Die höhere Beladung der Partikel sorgte außerdem für eine schnellere Bewegung beim Anlegen eines Magnetfeldes. Die schnellere

5. Entfernen der Polymerpartikel

Bewegung und die stärkere Anziehung zum Magneten führten zu einer Herabsetzung des Partikelanteils in der Lösung. Die Polymeragglomerate blieben am Magneten und diffundierten nicht zurück in die Lösung. Somit konnte der Vesikelanteil in der verbleibenden Lösung erhöht werden.

In der vorhergehenden Erklärung ist auch der Ansatz zur Klärung der unterschiedlichen Effektivität in Bezug auf die Aufreinigungsmethode enthalten. Zu Beginn beinhaltete eine Lösung, die nach der Filmmethode oder der Wassermethode präpariert wurde, nur Polymerpartikel. Einzig bei der Chloroform-Methode war die direkte Bildung von Vesikeln möglich. Dies bedeutet, daß die beiden erstgenannten Präparationsmethoden über ein Zweistufensystem zu Vesikeln führten. Als erstes lagerten sich die Nanoteilchen in diese Partikel ein. In der zweiten Stufe entstanden die Vesikel durch das Abquellen von den Partikeln. Dabei wurde automatisch auch das in den Partikeln inzwischen vorhandene Eisenoxid mit in die Vesikel eingelagert. Da die Vesikel aber nur eine begrenzte Kapazität hatten, verblieb der Rest der Teilchen in den Partikeln. Die Menge des Eisenoxid hing von der eingesetzten Konzentration ab. Wenn die Eisenoxid-Konzentration hoch war, waren auch sehr viele Nanoteilchen in den Polymerpartikeln und sie ließen sich einfach entfernen. War die Gesamtkonzentration an Nanoteilchen eher gering, so waren auch die Polymerpartikel kaum magnetisch und ließen sich in Folge dessen auch nicht mittels eines Magneten aus der Lösung entfernen. Für Lösungen, aus denen sich die Partikel nicht per Magnetfeld entfernen ließen, mußte ein anderer Weg zur Verbesserung der Probenqualität gefunden werden. Ein solcher Weg war die Extrusion. Auf sie wird in Kap. 6 eingegangen, bei dieser Methode fand allerdings nicht nur ein Entfernen der Polymerpartikel statt, sondern auch eine Verkleinerung der Vesikel.

Im Falle der Lösungen, die gereinigt werden konnten, bei denen aber kein Vesikelanteil von 100 % erreicht wurde, könnte entweder eine Verlängerung der Behandlung von einer auf mehrere Minuten oder eine Wiederholung der Behandlung eine Verbesserung bringen. Allerdings ist dabei zu bedenken, daß die Vesikel ebenfalls, wenn auch schwächer, magnetisch waren und bei einer längeren Behandlung ebenfalls zum Magneten wandern könnten. Ähnliches gälte für eine Wiederholung der Behandlung. Da der Partikelanteil in einem solchen Fall bereits reduziert ist, würden bei einer zweiten Behandlung auch die Vesikel angezogen werden. Dies war bei Probe 64 der Fall, bei der eine wiederholte Reinigung den Vesikelanteil noch weiter erhöhen sollte, jedoch nach der zweiten Behandlung keine Vesikel mehr vorhanden waren.

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

Neben einem möglichst hohen Anteil an Vesikeln ist für eine zukünftige Anwendung auch wichtig, daß die Proben monodispers sind und, vor allem für medizinische Anwendungen, der Vesikeldurchmesser deutlich unter 1 µm abgesenkt wird. Um zu testen, ob diese Verkleinerung der Vesikelgröße grundsätzlich möglich ist und ob dabei die Bewegung im Magnetfeld, also die Beladung der Vesikel mit Eisenoxid-Nanoteilchen, erhalten bleibt, wurden einige ausgewählte Proben extrudiert. Diese Methode der Verkleinerung von Vesikeln wurde bereits sowohl bei Lipid- wie auch bei Blockcopolymervesikeln erprobt^{25,26}. Hierzu wurde ein Paar gasdichter Spritzen verwendet, zwischen die eine Membran gesetzt wurde. Die Poren der verwendeten Membran (Polycarbonat) besaßen einen Durchmesser von 400 nm. In Tab. 45 ist eine Übersicht der ausgewählten Proben zu sehen, inklusive des verwendeten Polymeres und des Vesikeldurchmessers vor der Extrusion. Bei den Vesikeldurchmessern handelt es sich um einen Durchschnittswert, der aus den lichtmikroskopischen Bildern ermittelt wurde. Dabei ist zu bedenken, daß eine Probe am Lichtmikroskop in Wahrheit dreidimensional ist und der sichtbare Ausschnitt nur eine der vielen möglichen Ebenen zeigt. Durch den beschränkten Ausschnitt ist eine so ermittelte Vesikelgröße immer nur ein Näherungswert und keine exakte Angabe.

Tab. 45: Vesikelreihe 15

Proben-nummer	Polymer	Vesikelgröße (µm)	Vesikelanteil vor der Extrusion	Ausgangsverbindung der Nanoteilchen
4	PI(53)-PEO(28)	5	70 %	HDA
18	P2VP(66)-PEO(44)	2,5	80 %	HDA
20	P2VP(66)-PEO(44)	3	70 %	HDA
40	P2VP(66)-PEO(44)	2-5	90 %	Ös/Oa

In Tabelle 46 ist aufgelistet, welche Probe wie oft extrudiert wurde. Die Zahl gibt dabei an ,wie oft die Probe von einer Spritze durch die Membran in die andere Spritze gedrückt wurde. Die Gesamtzahl war dabei immer ungerade damit die Probe nicht mit Ausgangsmaterial, das in der ersten Spritze verblieben sein könnte, verunreinigt wurde. Das bedeutet, daß Start- und Endspritze jeweils nicht identisch waren. Damit die Übersichtlichkeit gewahrt bleibt, wurde der alten Probennummer ein Zusatz gegeben.

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

Tab. 46: Anzahl an Extrusionen

Probennummer	Anzahl an Extrusionen
4.9	9
18.5	5
18.11	11
18.21	21
20.9	9
40.5	5
40.21	21

Wie anhand von Tabelle 46 zu sehen ist, wurden die Proben 18 und 40 mehrere Male extrudiert. Damit sollte geprüft werden, ob sich die Ergebnisse bei einer unterschiedlichen Anzahl an Extrudiertvorgängen unterscheiden.

Probe 4 hatte vor der Extrusion einen Vesikelanteil von 70 %. Die Vesikel waren etwa 5 μm groß. Nach dem die Probe neunmal extrudiert worden war, waren die Vesikel etwa 1 μm groß, der Vesikelanteil war auf 90 % gestiegen. Diese Vesikel zeigten weiterhin eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld. Von dieser Probe wurde ein Film angefertigt. Die Abbildungen 57 und 58 zeigen Standbilder dieses Filmes. Dabei wird das fokussierte Vesikel erneut durch ein Kästchen markiert. Durch die geringe Größe der Vesikel war hierbei die Fokussierung gegenüber den unbehandelten Proben erschwert. Das fokussierte Vesikel war eines der wenigen etwas größeren Vesikel, es hatte einen Durchmesser von etwa 2 μm .

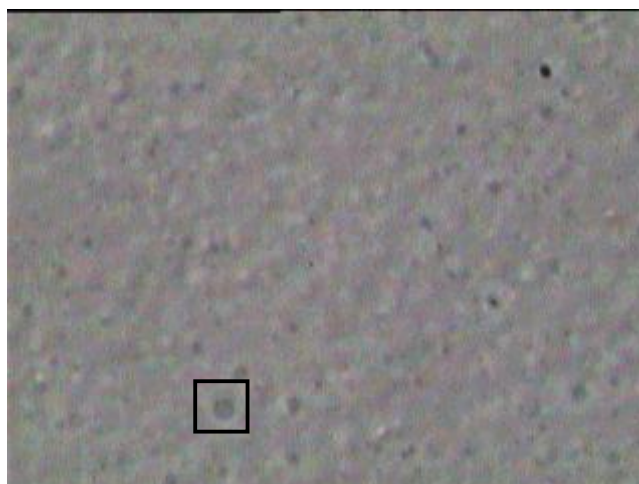


Abb. 57: Standbild von Probe 4 nach der Extrusion
(19 s)

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

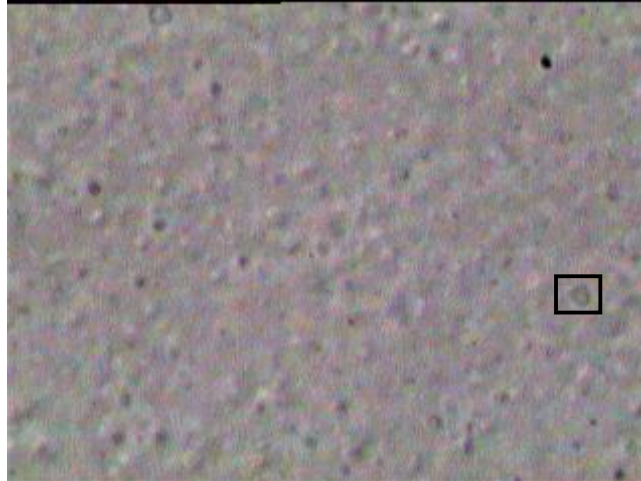


Abb. 58: Standbild von Probe 4 nach der Extrusion
(25 s)

Probe 20 wurde ebenso wie Probe 4 9-mal extrudiert. Bei dieser Probe waren die Vesikel vor der Behandlung etwa $3\text{ }\mu\text{m}$ groß, bei einem Anteil von wiederum 70 %. Der Vesikelanteil war nach der Extrusion auf 80 % gestiegen und die Vesikel waren kleiner als $1\text{ }\mu\text{m}$. Diese Vesikel zeigten ebenfalls eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld.

Bei Probe 18 wurden drei verschiedene Extrusionen vorgenommen. Die erste Probe wurde 5-mal extrudiert, die beiden folgenden 11-mal bzw. 21-mal. Vor diesen Extrusionen hatte die Probe einen Vesikelanteil von 80 %. Die Vesikel waren etwa $2,5\text{ }\mu\text{m}$ groß. Abb. 60 zeigt Probe 34.5, also nach 5 Extrusionen. Zum Vergleich ist in Abb. 59 die Probe vor den Extrusionen abgebildet.

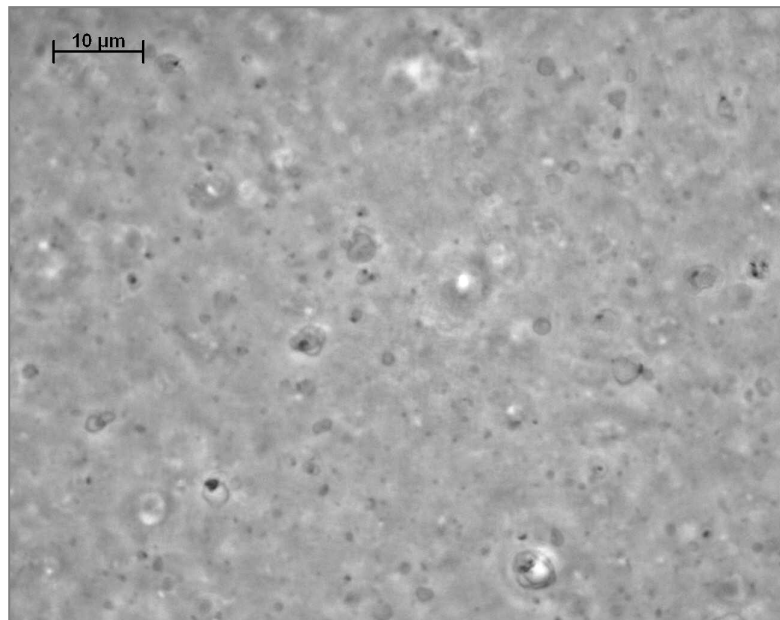


Abb. 59: Mikroskopieaufnahme von Probe 18 (vor der
Extrusion)

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

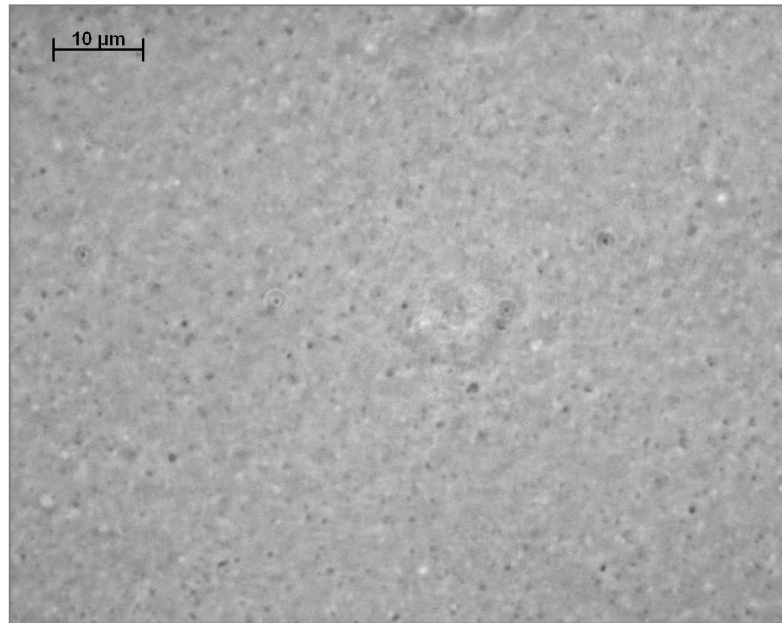


Abb. 60: Mikroskopieaufnahme von Probe 18.5 (5-mal extrudiert)

Bei einem Vergleich der beiden Bilder wird die Verkleinerung der Vesikel durch die Extrusion sehr gut deutlich. Neben der eindeutigen Verkleinerung sind in dem oberen Bild (Abb. 60) auch kaum noch Polymerpartikel zu sehen. Trotz der Extrusion zeigten auch diese Vesikel eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld.

Wie bereits oben erwähnt wurde Probe 18 noch zwei weitere Male extrudiert. Probe 18.11 soll hier nicht näher besprochen werden. Bei Probe 18.21 wurde die Vesikelprobe 21-mal durch die Membran extrudiert. In Abb. 61 ist eine Mikroskopieaufnahme dieser Probe zu sehen.

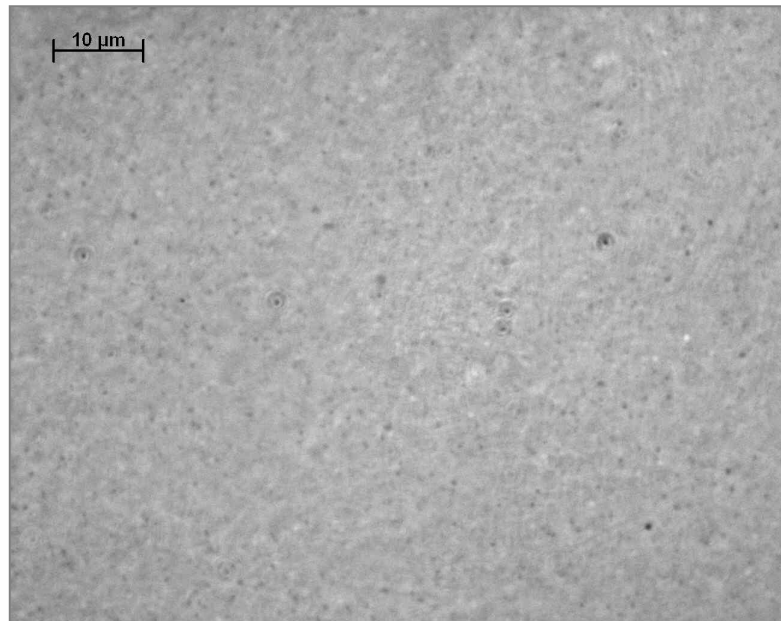


Abb. 61: Mikroskopieaufnahme von Probe 18.21 (21-mal extrudiert)

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

Bei einem genauen Vergleich von Probe 18.5 und Probe 18.21 (Abb. 60 und 61) ist zu erkennen, daß die Vesikel der Probe 18.21 noch kleiner sind als die von Probe 18.5. Die Vesikel von Probe 18.21 befinden sich an der Auflösungsgrenze des Mikroskopes und sind daher nicht mehr eindeutig anhand der Aufnahme zu erkennen. Während der Analyse am Mikroskop wurde allerdings durch das Bewegungsverhalten deutlich, daß es sich hierbei um Vesikel handelte. Neben einer weiteren Verkleinerung im Vergleich zu Probe 18.5 war außerdem festzustellen, daß zwar alle extrudierten Proben eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld zeigten, diese jedoch langsamer wurde, wenn die Anzahl an Extrusionen erhöht wurde.

Die letzte Probe, bei der versucht wurde, die Vesikel durch Extrusion zu verkleinern, war Probe 40. Bei dieser Probe wurden einmal 5 Extrusionen und einmal 21 durchgeführt. Der Vesikelanteil lag bereits vor den Extrusionen bei 90 %. Die Vesikel waren zwischen 2 und 5 µm groß. Nach den Extrusionen war bei beiden Proben eine deutliche Verkleinerung der Vesikel zu sehen. Allerdings zeigten diese Vesikel keinerlei Bewegung im magnetischen Feld.

In Tab. 47 sind die Ergebnisse der Extrusionsversuche zu sehen.

Tab. 47: Ergebnisse von Vesikelreihe 15

Probennummer	Vesikelgröße nach Extrusion (µm)	Bewegung im Magnetfeld
4.9	1	ja
18.5	< 1	ja
18.11	< 1	ja
18.21	< 1	ja
20.9	< 1	ja
40.5	1	nein
40.21	< 1	nein

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei den Proben 4, 18 und 20 möglich war, die Vesikel durch Extrusion zu verkleinern und weiterhin eine gerichtete Bewegung im magnetischen Feld zu haben. Bei der Probe 40 war es zwar möglich, die Vesikel zu verkleinern, aber nach der Extrusion zeigten sie keinerlei Bewegung mehr im Magnetfeld. Der wichtigste Unterschied zwischen Probe 40 und den anderen Proben war die Ligandenhülle der verwendeten Eisenoxid-Nanoteilchen. Die Proben 4, 18 und 20 wurden mit Teilchen angesetzt, die mit n-Hexadecylamin stabilisiert waren. Die Teilchen für die Probe 40 waren mit Oleylamin und Ölsäure stabilisiert.

Der Umstand das Probe 18 mit zunehmender Anzahl an Extrusionen eine immer langsamere Bewegung aufwies und das Probe 40 überhaupt keine magnetische Bewegung mehr zeigte, ist

6. Verkleinern der beladenen Vesikel durch Extrusion

durch einfache physikalische Grundlagen zu erklären. Die Geschwindigkeit der Vesikel ist von der Reibung und dem Magnetfeld abhängig. Da sowohl die Viskosität der Lösung, die für die Reibung von Bedeutung ist, als auch die magnetische Flußdichte sich während des Experimentes nicht verändern, ist der entscheidende Einfluß auf die Geschwindigkeit der Radius des zu bewegenden Körpers. Dabei gilt, daß die Bewegung umso langsamer wird, desto kleiner das zu bewegende Objekt ist (unter der Annahme, daß die weiteren Größen konstant sind). Da die Vesikel durch die Extrusion verkleinert wurden, bewegten sie sich also umso langsamer im Magnetfeld desto kleiner sie geworden waren. Wenn also wie bei Probe 18 mehrere Versuche mit unterschiedlichen Anzahlen an Extrusionen vorlagen, bewegte sich die Probe am langsamsten, die am öftesten extrudiert worden was, da in diesem Fall die erzielte Verkleinerung am größten war.

Eben diese Verkleinerung und damit die Verringerung der Geschwindigkeit der Vesikel kommt auch für Probe 40 (siehe oben) in Frage. Durch die Verkleinerung wird in diesem Fall die Geschwindigkeit der Vesikel so weit herabgesenkt, daß die magnetische Bewegung nicht mehr stark genug ist, die Brownsche Molekularbewegung und die Reibung der Vesikel zu überwinden.

Es zeigt sich, daß die Vesikelproben mit durch n-Hexadecylamin stabilisierten Teilchen die besten Ergebnisse lieferten, da alle Proben, die diese Teilchen enthielten und die extrudiert wurden, auch nach der Behandlung noch im Magnetfeld beweglich waren. Die Verkleinerung der Vesikel auf etwa 1 μm war dabei bei allen Proben problemlos möglich gewesen.

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

Um zu überprüfen, ob sich auch andere Sorten von Nanoteilchen in die Vesikel einbetten ließen, wurden zum einen Proben mit fluoreszierenden Nanoteilchen (z.B. CdSe/CdS) und zum anderen Proben mit Cobaltplatin-Nanoteilchen hergestellt. Aufgrund der Natur ihrer Liganden (Trioctylphosphin/Trioctylphosphinoxid) war es bisher nicht möglich, fluoreszierende Nanoteilchen in den Bilayer der Vesikel einzubetten. Die mit n-Hexadecylamin und Adamantancarbonsäure stabilisierten Cobaltplatin-Nanoteilchen ²⁷ ließen sich jedoch in die Vesikel einbetten. Diese Cobaltplatin-Nanoteilchen wurden von Vesna Aleksandrovich im Rahmen ihrer Doktorarbeit synthetisiert. Tab. 48 zeigt eine Übersicht der ersten Vesikelreihe mit diesen Nanoteilchen.

Tab. 48: Präparation von Blockcopolymer-vesikeln mit Cobaltplatin-Nanoteilchen
(Vesikelreihe 16)

Probennummer	Konzentration an Blockcopolymer (mg/ml)	zugeetzte Menge an Nanoteilchen (µl)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)	Präparations-Methode	Blockco-polymer
71	1,2	25	7,2	Film	PI(53)-PEO(28)
72	1,42	50	7,2	Film	PI(53)-PEO(28)
73	1,12	25	7,2	Film	P2VP(66)-PEO(44)
74	1,14	50	7,2	Film	P2VP(66)-PEO(44)
75	1,08	25	7,2	Film	P2VP(49)-PEO(46)
76	1,16	50	7,2	Film	P2VP(49)-PEO(46)

Alle Vesikel der Reihen 16 und 17 wurden mit denselben Cobaltplatin-Nanoteilchen angesetzt. Diese Teilchen waren 7,2 nm groß. Auch die Präparationsmethode war für alle Proben dieser beiden Reihen identisch. Alle Proben wurden mittels der Filmmethode dargestellt. In der ersten Vesikelreihe dieses Kapitels wurden alle drei verfügbaren Blockcopolymere für die Einbettungsversuche verwendet. Mit jedem Polymer wurden je zwei Proben hergestellt. Zu der

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

ersten Probe wurden jeweils 25 µl Cobaltplatin-Nanoteilchenlösung hinzugegeben und zu der zweiten je 50 µl Teilchenlösung. Die Polymerkonzentration variierte bis auf Probe 72 zwischen 1,08 mg/ml und 1,2 mg/ml, Probe 72 hatte eine Konzentration von 1,42 mg/ml und wich somit etwas von den anderen Proben ab.

Es zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse trotz der sich ähnelnden Zusammensetzungen. Die Proben 71-73 zeigten allesamt einen hohen Vesikelanteil (71: 90 %; 72: 70 %; 73: 80 %). Die Proben 71 und 72 zeigten auch eine gerichtete Bewegung der Vesikel im Magnetfeld, die jedoch langsamer war, als die der mit Eisenoxid-Nanoteilchen beladenen Vesikel. Diese beiden Proben waren instabil, während die unbewegliche Probe 73 keine Veränderungen im Laufe der Zeit zeigte. Abb. 62 zeigt eine lichtmikroskopische Aufnahme von Probe 71. Die Proben 71 und 72 waren mit PI(53)-PEO(28) hergestellt worden, Probe 73 enthielt P2VP(66)-PEO(44).

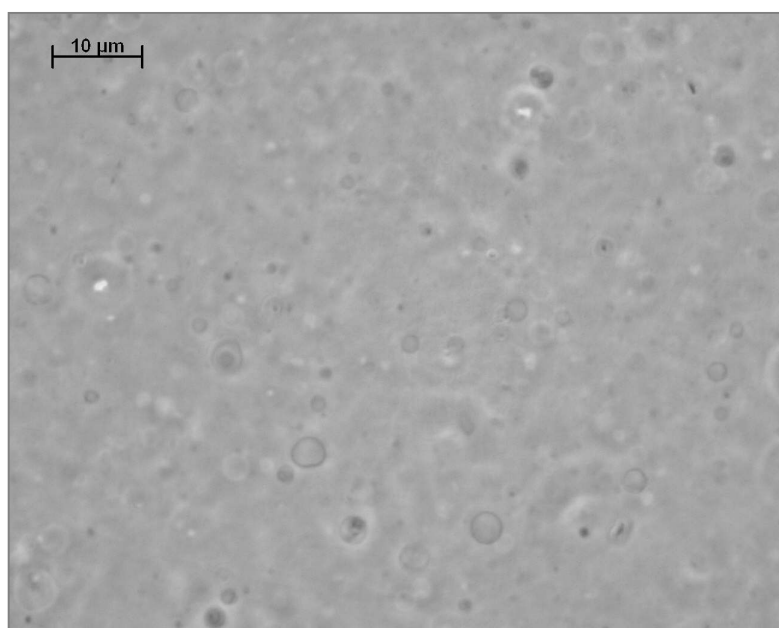


Abb. 62: Mikroskopie-Aufnahme von Probe 71

Die Proben 74-76 zeigten hingegen nur wenige oder gar keine Vesikel und waren unbeweglich im magnetischen Feld. Unter diesen Proben waren die beiden, die mit P2VP(49)-PEO(46) hergestellt worden waren, sowie eine mit P2VP(66)-PEO(44).

Die Ergebnisse der Vesikelreihe 16 sind zusammenfassend in Tab. 49 abgebildet.

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

Tab. 49: Vesikelanteil, magnetische Beweglichkeit und Stabilität der Vesikelreihe 16

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel	Stabilität
71	90 %	ja	nein
72	70 %	ja	nein
73	80 %	nein	ja
74	30 %	nein	nein
75	0 %	-	-
76	10 %	-	nein

Da es notwendig war zu der Lösung der Nanoteilchen erneut Lösungsmittel hinzuzugeben, fand zwischen den Vesikelreihen 16 und 17 ein Wechsel in der Konzentration der Lösungen statt, so daß ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Es ist allerdings bekannt, daß die Nanoteilchenlösung nach der erneuten Zugabe an Lösungsmitteln deutlich geringer konzentriert war als zuvor. Eine Übersicht über die Proben der Vesikelreihe 17 zeigt Tab. 50.

Tab. 50: Präparation von Blockcopolymervesikeln mit Cobaltplatin-Nanoteilchen
(Vesikelreihe 17)

Probennummer	Konzentration an Blockcopolymer (mg/ml)	zugesetzte Menge an Nanoteilchen (µl)	Durchmesser der Nanoteilchen (nm)	Präparations-Methode	Blockcopolymer
77	1,3	25	7,2	Film	PI(53)-PEO(28)
78	1,36	50	7,2	Film	PI(53)-PEO(28)
79	1,2	25	7,2	Film	P2VP(66)-PEO(44)
80	1,02	50	7,2	Film	P2VP(66)-PEO(44)

Wie bei der Reihe 16 wurden die Proben der Vesikelreihe 17 per Filmmethode hergestellt, als Polymere wurden jedoch nur PI(53)-PEO(28) und P2VP(66)-PEO(44) verwendet. Die Polymerkonzentration lag zwischen 1,02 mg/ml und 1,36 mg/ml. Probe 77 hatte bei eingesetzten 25 µl Cobaltplatinlösung (verdünnt) einen Vesikelanteil von 40 % und es war keinerlei gerichtete

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

Bewegung im magnetischen Feld vorhanden. Probe 78 wurde mit der doppelten Menge an Cobaltplatinlösung (50 µl) angesetzt. Auch in dieser Probe lag der Vesikelanteil bei 40 %. Im Gegensatz zu Probe 77 war jedoch eine gezielte Bewegung im Magnetfeld zu erkennen, die jedoch wie bei Reihe 16 langsamer war als die entsprechenden Vesikel mit Eisenoxid-Nanoteilchen. Die Proben 79 und 80 zeigten 70 % bzw. 60 % Vesikel. 79 mit 25 µl Cobaltplatinlösung war unbeweglich, während 80 mit 50 µl eine gezielte magnetische Bewegung aufwies.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse von Vesikelreihe 17 sind in Tab. 51 zu sehen.

Tab. 51: Vesikelanteil und magnetische Beweglichkeit der
Vesikelreihe 17

Probennummer	Vesikelanteil	Magnetische Bewegung der Vesikel
77	40 %	nein
78	40 %	ja
79	70 %	nein
80	60 %	ja

Es konnte damit bewiesen werden, daß sich nicht nur Eisenoxid-Nanoteilchen in die Vesikel einbetten lassen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, daß das entscheidende Kriterium für eine Einbettung der Nanoteilchen in die Doppelschicht der Vesikel die verwendeten Liganden der Teilchen sind, da die Cobaltplatin-Nanoteilchen als Liganden n-Hexadecylamin und Adamantancarbonsäure besitzen. Während es keine Eisenoxid-Nanoteilchen mit Adamantancarbonsäure gab und damit über diesen Liganden bisher nichts bekannt ist in Bezug auf die Einbettung in Vesikel, war n-Hexadecylamin bereits bei den Eisenoxid-Nanoteilchen sehr gut für eine Einbettung geeignet aufgrund der Mischbarkeit mit den hydrophoben Blöcken.

Daß es mit P2VP(49)-PEO(46) nicht zur Bildung von Vesikeln kam, war nicht weiter verwunderlich, da dieses Polymer auch mit den Eisenoxid-Nanoteilchen die schlechtesten Ergebnisse im Vergleich mit P2VP(66)-PEO(44) und PI(53)-PEO(28) lieferte. Aus diesen Gründen wurde in Reihe 17 auf dieses Polymer komplett verzichtet.

Beim P2VP(66)-PEO(44) war es in Reihe 16 zwar möglich Vesikel zu bilden, allerdings zeigten diese keinerlei gerichtete Bewegung im Magnetfeld. Da in Reihe 17 sich jedoch auch bewegliche Vesikel mit diesem Polymer herstellen ließen, dürften die fehlende Beweglichkeit in Reihe 16 nicht auf die Teilchensorte zurückzuführen sein. Der Grund für die fehlende Bewegung kann folgendermaßen erklärt werden. Es ist denkbar, daß die Beladung der Vesikel mit den Nanoteilchen sehr gering ausfiel, so daß die Sättigungsmagnetisierung der gesamten eingebetteten

7. Einbetten von Cobaltplatin-Nanoteilchen

Cobaltplatin-Nanoteilchen nicht ausreichte um die Vesikel zu bewegen. Der kritische Teilchengehalt für die Beladung der Vesikel mit Cobaltplatin-Nanoteilchen war eventuell niedriger als im Falle der Eisenoxid-Nanoteilchen. Durch die resultierende geringere Beladung ergibt sich dann eine langsamere Bewegung im Magnetfeld. Daß sich die Vesikel trotz verminderter Beladung bewegen ließen, wird indes an der im Vergleich zu Eisenoxid-Nanoteilchen höheren Sättigungsmagnetisierung von Cobaltplatin-Nanoteilchen gelegen haben.

Mit PI(53)-PEO(28) war es wiederum am leichtesten, bewegliche Vesikel darzustellen. Von vier Proben waren drei im Magnetfeld beweglich. Einzig Probe 77 zeigte keine gerichtete Bewegung der Vesikel im Magnetfeld. In diesem Fall wird die Beladung mit Cobaltplatin-Nanoteilchen zu gering gewesen sein, so daß die Magnetisierung der Probe nicht ausreichte, die Reibung und die Brownsche Molekularbewegung der Vesikel zu überwinden.

Die einzige Probe, die jedoch nachweislich über einen längeren Zeitraum stabil war, war Probe 73. Diese Probe war mit P2VP(66)-PEO(44) hergestellt worden und hatte einen Vesikelanteil von 80 % aber keine magnetische Beweglichkeit. In diesem Fall wird die Beladung mit Vesikeln niedrig genug gewesen sein, daß die Nanoteilchen keine Agglomeration der Vesikeln zu Polymerpartikeln verursachten.

Das unterschiedliche Verhalten von PI(53)-PEO(28)-Vesikeln und denen aus P2VP(66)-PEO(44) bezüglich der gerichteten Bewegung im magnetischen Feld kann auf zwei Wegen erklärt werden. Die eine Möglichkeit ist eine unterschiedliche Effizienz beim Einbetten der Nanoteilchen, das heißt, daß die Nanoteilchen leichter in die Doppelschicht der PI(53)-PEO(28)-Vesikel als in die P2VP(66)-PEO(44)-Vesikel eingebaut werden. Hierzu würde auch passen, daß sich mit dem P2VP(49)-PEO(46) so gut wie keine beladenen Vesikel bilden ließen. Dieses Polymer unterschied sich von dem P2VP(66)-PEO(44) nur durch die Längen der einzelnen Blöcke, war aber von den chemischen Funktionalitäten her identisch. Allerdings wies es in den vorangegangenen Vesikelreihen stets eine viel schlechtere Einbettungseffizienz als das P2VP(66)-PEO(44) auf. Die andere Möglichkeit war in der Geometrie der Vesikel zu finden. Während PI(53)-PEO(28)-Vesikel aufgrund ihres höheren Glaspunktes eine höhere Spannung besitzen, bildeten sich hier meistens „glatte“ Kugeln, also Vesikel. Im Fall von P2VP(66)-PEO(44) liegt der Glaspunkt niedriger, wodurch die Vesikel zum Teil „verschrumpelt“ wirken. Durch diese raue Oberfläche bildeten sie bei einer gezielten Bewegung Verwirbelungen, die ihre Bewegung in der Folge störten und so erschwerten, während sich die PI(53)-PEO(28)-Vesikel verhältnismäßig störungsfrei durch die Lösung bewegen konnten. Dieses müßte jedoch auch bei der Einbettung von Eisenoxid-Nanoteilchen zu beobachten gewesen sein, was bisher aber nicht der Fall war.

Mit diesen Erkenntnissen sollte es möglich sein, auch weitere Teilchenarten in die Vesikel einzubetten und die gewünschten Ergebnisse, also z.B. gezielte Bewegung im Magnetfeld, zu erzielen.

8. Zusammenfassung

8. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Einbettung von Nanoteilchen in die Doppelschicht von Blockcopolymer-vesikeln. Der Fokus lag hierbei auf dem Einsatz von Eisenoxid-Nanoteilchen, um die Vesikel in einem Magnetfeld gerichtet bewegen zu können. Der erste hierzu notwendige Schritt war die Synthese entsprechender Nanoteilchen. Es handelte sich hierbei um zwei verschiedene Syntheserouten, die beide Hochtemperatursynthesen in organischen Lösungsmitteln waren. Die erste Route führte über die Zersetzung von Eisenpentacarbonyl mit Hilfe von Trimethyl-N-aminoxid in n-Hexadecylamin, welches gleichzeitig als Ligand und als Lösungsmittel fungierte. Die zweite Möglichkeit war die Reduktion von Eisentrisacetylacetonat durch 1,2-Hexadecandiol. Mit beiden Syntheserouten war es möglich, stabile Eisenoxidnanoteilchen in einem Größenbereich von 2-14 nm zu präparieren. Die Aufnahmen mit der Transmissionselektronenmikroskopie zeigten deutlich, daß diese Nanoteilchen kristallin waren, und daß es sich um Magnetit handelt.

Der zweite Schritt war die Einbettung der Eisenoxidnanoteilchen in die Vesikel. Es konnten Vesikel aus drei verschiedenen Blockcopolymeren hergestellt werden. Dabei handelte es sich zum einen um ein Polyisopren-*block*-Polyethylenoxid und zum anderen um zwei Poly-2-vinylpyridin-*block*-Polyethylenoxide, die sich in ihren Blocklängen unterschieden. Blockcopolymere sind eine besondere Form eines makromolekularen Moleküls, bei dem zuerst der eine Polymerblock synthetisiert wird und zwar durch eine lebende anionische Polymerisation. Danach wird auf diesen Block der zweite aufpolymerisiert. Um die Nanoteilchen in den Bilayer der Vesikel einzubetten, gab es verschiedene Möglichkeiten, unter anderem das Lösen von Teilchen und Polymer in einem organischen Lösungsmittel, welches dann mit Wasser überschichtet wurde. Während das Lösungsmittel anschließend verdampfte, bildeten sich die Vesikel (Chloroform-Methode). Die Nanoteilchen bevorzugten aufgrund ihrer hydrophoben Hülle entweder ein organisches Lösungsmittel oder wenn dieses langsam evaporierte den hydrophoben Innenteil des Vesikelbilayers. Eine andere Möglichkeit war die Verwendung von ungelösten Nanoteilchen, zu denen Blockcopolymer und Wasser gegeben wurden (Wassermethode). Im nachfolgenden Prozeß der Vesikelbildung lagerten sich die zuvor unlöslichen Nanoteilchen in die Doppelschicht ein. Die dritte Möglichkeit war das Lösen von Polymer und Teilchen in Chloroform. Das Chloroform wurde anschließend unter Schütteln entfernt. Zu dem entstandenen Film wurde Wasser gegeben, woraufhin unter Rühren die Vesikelbildung stattfand (Filmmethode).

Der Erfolg der Einbettung konnte aufgrund der Vesikelgröße problemlos am Lichtmikroskop nachvollzogen werden. Dort ließ sich zuerst überprüfen, ob es zur Bildung von Vesikeln gekommen war und welche Größe und Größenverteilung diese besaßen. Im Allgemeinen lag die Größe der Vesikel zwischen 1-10 µm. Ihre Größenverteilung ebenso wie ihre Morphologie war

8. Zusammenfassung

stark von der verwendeten Präparationstechnik abhängig. Anschließend konnte durch das Anlegen eines mobilen Magneten überprüft werden, ob sich die Vesikel im magnetischen Feld gerichtet bewegen ließen. Durch das Verwenden eines mobilen Magneten war es möglich, während der Analyse die Bewegungsrichtung der magnetischen Vesikel zu verändern. Der Nachweis, daß sich tatsächlich Eisenoxidnanoteilchen in die Doppelschicht eingelagert hatten, erfolgte mittels einer Tieftemperatureinbettung der Probe, wovon anschließend Schnitte im TEM untersucht wurden. Diese Untersuchung geschah in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Heinrich Hohenberg vom Heinrich-Pette-Institut.

Die durch die zuvor beschriebenen Methoden dargestellten Proben enthielten z. T. noch einen großen Anteil an Polymerpartikeln. Zur Entfernung dieser Partikel ließ sich deren höhere Beladung mit Nanoteilchen nutzen. Dazu wurde die Probe für eine Minute einem Magnetfeld ausgesetzt, dies führte zur Bildung eines Niederschlages mit den Polymerpartikeln, so daß die verbliebene Lösung einen erhöhten Vesikelanteil enthielt.

Da die Vesikel außerdem zum Teil eine große Polydispersität besaßen und sie für eine eventuelle biologisch-medizinische Anwendung zu groß waren, wurden Verfahren gesucht, mit denen es möglich war, die Vesikel zu verkleinern und ihre Polydispersität zu verringern. Diese Verkleinerung und Einengung der Größenverteilung gelang mit einem System aus zwei Spritzen und einer dazwischengesetzten Membran (Porengröße 400 nm). In ersten Versuchen war es möglich die Vesikel auf 1-2 µm zu verkleinern und dabei eine enge Größenverteilung zu erreichen. Auch diese verkleinerten Vesikel zeigten immer noch eine gerichtete Bewegung im Magnetfeld.

Desweiteren wurden Cobaltplatin-Nanoteilchen eingebettet, bei denen sich ebenfalls eine magnetisch gelenkte Bewegung der Vesikel zeigen ließ.

9. Summary

9. Summary

The objective of this thesis was the embedding of nanoparticles into the bilayers of blockcopolymer vesicles. The focus in this respect were ironoxide-nanoparticles to move the vesicles in a magnetic field. The first step was therefore the synthesis of the nanoparticles. Two different routes were used for the synthesis. Both ways have been high temperature syntheses. The first route was the decomposition of ironpentacarbonyl with trimethylamine-N-oxide in n-hexadecylamine. The n-hexadecylamine was both, coordinating ligand and solvent. The second way was the reduction of irontrisacetylacetonate with 1,2-hexadecanediol. Both syntheses yielded stable ironoxide-nanoparticles between 2 and 14 nm. The TEM pictures showed crystalline particles which most probably were magnetite.

The next step was the embedding of the ironoxide-nanoparticles into the vesicles. The vesicles could be produced out of three different blockcopolymers. One was polyisoprene-*block*-polyethyleneoxide and the second and the third were poly-2-vinylpyridine-*block*-polyethyleneoxide which differed in their blocklengths. There have been different ways to embed the nanoparticles into the bilayer of the vesicles. One possibility was to form an organic solution of the polymer and the nanoparticles. This solution was covered with a layer of water. The organic solution vaporized and during this process the vesicles were formed by way of selforganisation (chloroform method). The nanoparticles favorize the hydrophobic inner part of the vesiclebilayer because of their hydrophobic shell. Another method was the preparation of an organic solution of the nanoparticles and the blockcopolymer in for example chloroform. After a few days the chloroform had vaporized. Water was added to the resulting film of blockcopolymer and nanoparticles and thus the vesicles were formed (film method). The last method was to add water directly to dried nanoparticles and the blockcopolymer. The formerly unsolvable nanoparticles embedded themselves into the vesicle bilayer to avoid the contact with the water (water method).

The success of the embedding could easily be controlled by lightmicroscopy. With the first control the formation of the vesicles and their size distribution was checked. The size of the vesicles was between 1 and 10 μm . Their size distribution and morphologies have been dependent on the way of preparation. In the next step the magnetic character of the vesicles was controlled by applying a magnetic field. The embedding was successful when the vesicles showed an ordered movement in a magnetic field. The proof of embedding was carried out via deep temperature embedding after which the sample was cut into slices and could be analysed with TEM. This analysis was carried out in cooperation with Dr. Heinrich Hohenberg of the Heinrich-Pette-Institut.

The vesicle solutions in many cases not only contained vesicles but also a considerable amount of polymer particles. These polymer particles had the capacity for much more nanoparticles than the vesicles. This fact could be used to remove the polymer particles from the solution. Due to their

9. Summary

higher load the magnetic movement was faster than that of the vesicles. For the removal a magnetic field was applied to the solution and a precipitate of polymer particles was the result. After this procedure the remaining solution showed a higher amount of vesicles.

The vesicles had a broad polydispersity and were too large for biological or medical application, so that a procedure was required to reduce the size of the vesicles and lessen their polydispersity. This was achieved by extrusion with a polycarbonate membran (pore diameter 400 nm). After this procedure the size of the vesicles was between 1 and 2 μm and they showed a narrow size distribution. The magnetic movement was not destroyed by this method.

In addition not only ironoxide-nanoparticles have been embedded into the vesicles, but also cobalplatinum-nanoparticles. The vesicles with this particles also showed a movement in the magnetic field.

10. Literatur

10. Literatur

- [1] H. Weller, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 43.
- [2] A.K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, **2005**, 26, 3995.
- [3] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguet, *J. Mater. Chem.*, **2004**, 14, 2161.
- [4] X. Guo, F. C. Szoka Jr., *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 335.
- [5] B.-S. Kim, J.-M. Qiu, J.-P. Wang, T. A. Taton, *Nano Lett.*, **2005**, 5 (10), 1987.
- [6] C. B. W. Garcia, Y. Zhang, S. Mahajan, F. DiSalvo, U. Wiesner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (44), 13310.
- [7] B. L. Frankamp, O. Uzun, F. Ilhan, A. K. Boal, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (6), 892.
- [8] K.-H. Hellwege, A. M. Hellwege, *Landolt-Börnstein: Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik: Gruppe III: Kristall und Festkörperphysik: Band 4: Magnetische und andere Eigenschaften von Oxiden und verwandten Verbindungen: Teil a*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1970**, 1.
- [9] K.-H. Hellwege, A. M. Hellwege, *Landolt-Börnstein: Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik: Gruppe III: Kristall und Festkörperphysik: Band 4: Magnetische und andere Eigenschaften von Oxiden und verwandten Verbindungen: Teil b*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1970**, 50.
- [10] A. F. Hollemann, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin, New York, **1995**, 1521.
- [11] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin, New York, **1990**, 577.
- [12] K. J. Kalbunde, *Nanoscale materials in chemistry*, Wiley VCH Verlag, Weinheim, **2001**, 162.
- [13] C. B. Murray, S. Sun, H. Doyle, *MRS Bulletin*, **2001**, 985.
- [14] S. Förster, T. Plantenberg, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 712.
- [15] J. Kreuter, *Colloidal drug delivery systems*, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hong Kong, **1994**, 75.
- [16] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley VCH Verlag, Weinheim, **2004**, 610.
- [17] U. Lipprandt, *Synthese von Blockcopolymeren und deren Komplexe mit DNA als nicht-virale Gentransfektionssysteme*, Görlich & Weiershäuser Verlag, Marburg, **2004**, 90.
- [18] Shevchenko, E. V., unveröffentlichte Ergebnisse.

10. Literatur

- [19] V. Vill, G. Peters, S. Thiemann, *SciDex Claks 1.5*.
- [20] D. V. Talapin, A.L. Rogach, E. V. Shevchenko, A. Kornowski, M. Haase, H. Weller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5782.
- [21] S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, G. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 273.
- [22] H. P. Klug, *X-ray diffraction procedures*, John Wiley & Sons, USA, Kanada, **1974**, 217.
- [23] Hanawalt et. al., *Anal. Chem.*, **1938**, *10*, 475.
- [24] Calculated from ICSD using POWD-12++, **1997**.
- [25] J. Kreuter, *Colloidal drug delivery systems*, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hong Kong, **1994**, 98.
- [26] M. Krack, S. Förster, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [27] E. V. Shevchenko, D. V. Talapin, A. L. Rogach, A. Kornowski, M. Hasse, H. Weller, **2002**, *124 (38)*, 11480.

11. Experimenteller Teil

11. Experimenteller Teil

Die hier beschriebenen Synthesen und Präparationen sind Beispiele, deren Mengen und Reaktionsbedingungen variiert wurden.

Synthese von Eisenoxid aus Eisenpentacarbonyl

78 mg (1,04 mmol) Trimethylamin-N-oxid, 7 g (28,98 mmol) n-Hexadecylamin und 3 ml (18,86 mmol) Diphenylether wurden in einem Rundkolben bei 65 °C konditioniert, die weitere Reaktion fand unter Stickstoffatmosphäre statt. Danach wurde die Reaktionslösung auf 180 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur erfolgte die Injektion von 0,13 ml (0,99 mmol) Eisenpentacarbonyl. Direkt nach der Injektion wurde die Reaktionslösung auf 300 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 90 Minuten unter Rückfluß gerührt. Die Reaktion wurde auf 50 °C abgekühlt und es wurden 5 ml (32,41 mmol) Chloroform hinzugegeben. Die weitere Aufarbeitung wurde in normaler Atmosphäre durchgeführt. Das Waschen der Teilchen fand mit Toluol als Lösungsmittel und Isopropanol als Fällungsmittel statt.

Durch die dosierte Zugabe von Fällungsmittel ließ sich eine größenfraktionierte Fällung erreichen. Hierbei wurden zuerst die größeren Teilchen gefällt und bei erneuter Zugabe von Fällungsmittel zu dem Überstand dann die jeweils kleineren Teilchenfraktionen.

Synthese von Eisenoxid aus Eisentrisacetylacetonat

354 mg (1,00 mmol) Eisen(III)acetylacetonat und 1,28 g (4,95 mmol) 1,2-Hexadecandiol wurden in einen Rundkolben eingewogen. Zu dieser Mischung wurden 10 ml (62,86 mmol) Diphenylether, 0,99 ml (3,00 mmol) Oleylamin und 0,95 ml (2,99 mmol) Ölsäure gegeben. Bei 60 °C wurde die Reaktionsmischung konditioniert und anschließend unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wurde 60 Minuten bei 200 °C gerührt und anschließend 90 Minuten bei 260 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung abgekühlt war, wurden die Teilchen in der Luft gewaschen. Als Lösungsmittel wurde Hexan verwendet, das Fällungsmittel war Ethanol.

Durch die dosierte Zugabe von Fällungsmittel ließ sich eine größenfraktionierte Fällung erreichen. Hierbei wurden zuerst die größeren Teilchen gefällt und bei erneuter Zugabe von Fällungsmittel zu dem Überstand dann die jeweils kleineren Teilchenfraktionen.

Synthese von Vesikeln-Filmmethode

5 mg Blockcopolymer wurde mit 0,5 ml Chloroform und 1 mg Menge an gelösten Eisenoxid-Nanoteilchen versetzt. Aus dieser Lösung wurde unter Schütteln das Lösungsmittel verdampft. Nachdem die Filmbildung abgeschlossen war, erfolgte die Zugabe von 5 ml Millipore-Wasser und die Lösung wurde für mehrere Tage gerührt.

11. Experimenteller Teil

Synthese von Vesikeln-Chloroform-Methode

5 mg Blockcopolymer wurden mit 0,5 ml Chloroform und einer 1 mg an gelösten Eisenoxid-Nanoteilchen versetzt. Diese Lösung wurde mit 5 ml Millipore-Wasser überschichtet und im Verlauf der nächsten Tagen wurde das Lösungsmittel unter Rühren verdampft.

Synthese von Vesikeln-Wassermethode

5 mg Blockcopolymer und die 1 mg an Eisenoxid-Nanoteilchen wurden eingewogen und mit 5 ml Millipore-Wasser versetzt. Die Lösung wurde für mehrere Tage gerührt.

12. Methoden zur Charakterisierung und Extrusion

12. Methoden zur Charakterisierung und Extrusion

TEM:

Elektronenmikroskop:	Philips CM 300 UT
Beschleunigungsspannung:	200 kV/300 kV
Kamera:	CCD-Kamera Gatan 694
Bildbearbeitung:	ImageJ 1.34s

Lichtmikroskop:

Lichtmikroskop:	Axiovert S100 von Zeiss mit Fluoreszenzlampe
Fotoaufnahmen:	AxioCam HRc von Zeiss
Software:	AxioVision 3.0 von Zeiss
Filmaufnahmen:	TK-C1381 von JVC
Software (Filmaufnahme):	AMCAP 1.00 von Microsoft
Software (Standbilder):	PowerDVD 3.0 von CyberLink Corp.

TEM der Vesikel

Elektronenmikroskop:	CM 120 der Firma FEI
Beschleunigungsspannung:	80 kV
Einbettungsmatrix:	Lowicryl HM20

Extrusion

LiposoFast-Basic:	2 gasdichte Hamilton Spritzen (0,5 ml) Membran Gehäuse
Membran:	Avestin (Polycarbonat, 400 nm Porengröße)

13. Chemikalien und Sicherheitshinweise

13. Chemikalien und Sicherheitshinweise

Chemikalien	R-Sätze	S-Sätze	Symbol
2-Propanol	11-36-67	7-16-24/25-26	F, Xi
Adamantancarbonsäure	36/37/38		Xi
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	Xn
Cobaltplatin-Nanoteilchen			A
Diphenylether	36/37/38-51/53	26-3661	Xi, N
Eisenoxid-Nanoteilchen			A
Eisenpentacarbonyl	11-26/27/28	16-26-28-45-36/37/39	T+, F
Eisentrisacetylacetonat	22-36	22-26-37/39	Xn
Ethanol	11	7-16	F
1,2-Hexadecandiol	36/37/38	26-37/39	Xi
n-Hexadecylamin	22-35	26-36/37/39-45	C
n-Hexan	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37-61-62	F, Xn, N
Oleylamin	22-34		Xn, C
Ölsäure	36/37/38	26-36	Xi
Poly-2-vinylpyridin-block-Polyethylenoxid			A
Polyisopren-block-Polyethylenoxid			A
Toluol	11-38-48/20-63-65-67	36/37-46-62	F, Xn
Trimethyl-N-aminoxid			A

13. Chemikalien und Sicherheitshinweise

Gefahrenhinweise (R-Sätze)

- R11: Leichtentzündlich
- R22: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
- R34: Verursacht Verätzungen
- R35: Verursacht schwere Verätzungen
- R36: Reizt die Augen
- R38: Reizt die Haut
- R40: Irreversibler Schaden möglich
- R62: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
- R63: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen
- R65: Gesundheitsschädlich: Kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen
- R67: Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen

Kombinationen der R-Sätze

- R26/27/28: Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R36/37/38: Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut
- R48/20: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
- R48/20/22: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken

- R51/53: Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

Sicherheitsratschläge (S-Sätze)

- S7: Behälter dicht geschlossen halten
- S9: Behälter an einen gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S16: Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen
- S22: Staub nicht einatmen
- S25: Berührung mit den Augen vermeiden
- S26: Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser ausspülen und Arzt konsultieren
- S28: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (vom Hersteller anzugeben)
- S29: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen
- S33: Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen
- S36: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen
- S45: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen)
- S46: Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
- S61: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen /Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen
- S62: Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen

13. Chemikalien und Sicherheitshinweise

Rat einholen und Verpackung oder
dieses Etikett vorzeigen

Kombinationen der S-Sätze

S24/25: Berührung mit den Augen
und der Haut vermeiden

S36/37: Bei der Arbeit geeignete
Schutzhandschuhe und
Schutzkleidung tragen

S37/39: Bei der Arbeit geeignete
Schutzhandschuhe und
Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen

S36/37/39: Bei der Arbeit geeignete
Schutzkleidung, Schutzhandschuhe
und Schutzbrille/Gesichtsschutz
tragen

14. Dank

14. Dank

Ich danke

Herrn Prof. Dr. Horst Weller für die Aufnahme in den Arbeitskreis, das interessante Thema und die erstklassigen Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Stephan Förster für das interessante Thema und die stete Kooperationsbereitschaft.

Herrn Dipl.-Chemiker Christian Dohrn für seine Liebe und Unterstützung in den letzten neun Jahren, ohne die ich nicht soweit gekommen wäre.

Meinen Eltern Marlis und Helmut Krack für das immerwährende Vertrauen in meine Fähigkeiten und die Ermutigung meinen eigenen Weg zu finden.

Meinem Bruder Denis Pleil für die endlosen Diskussionen und die Anregungen für alle Lebenslagen.

Den Arbeitskreisen Weller und Förster für die freundliche Aufnahme und das gute Arbeitsklima.

Ausdrücklich danken möchte ich:

Herrn Dr. Heinrich Hohenberg vom Heinrich-Pette-Institut für die TEM-Aufnahmen der beladenen Vesikel.

Herrn PD Dr. Alexander Eychmüller für die Ermutigung zur Vorlesungsververtretung in PC IV.

Herrn Dipl.-Ing. Andreas Kornowski und Frau Sylvia Bartholdi-Nawrath für die TEM-Aufnahmen.

Frau Rosemarie Pakula für die Hilfe in bürokratischen Angelegenheiten und die Bereitschaft zum Zuhören.

Frau Dipl.-Chemikerin Mona Nagel für die freundliche Bürogesellschaft und die Versorgung mit Nervennahrung.

Meinen Praktikanten Christian Waldeyer, Ariane Munk und insbesondere Anja Zimmermann und Ann-Christin Gentschev.

15. Anhang

15. Anhang

15.1 Lebenslauf

Maren Krack

Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
26.06.1976	geboren in Hamburg

Schulbildung

1982-1983	Vorschule Vizelinstraße
1983-1987	Grundschule Brehmweg
1987-1996	Gesamtschule Stellingen
1996	Erreichen des Abiturs

Hochschulstudium und Promotion

1996-2002	Chemie (Diplom) an der Universität Hamburg
1999	Diplomvorprüfung
2001	Erwerb der Sachkenntnis §5 der Chemikalien-Verbotsverordnung
2002	Diplomarbeit in physikalischer Chemie unter Betreuung von Prof. Dr. Stephan Förster mit dem Thema „Struktur und Eigenschaften von Blockcopolymer-vesikeln“
Seit Jan. 2003	Promotion in physikalischer Chemie unter Betreuung von Prof. Dr. Horst Weller

15. Anhang

15.2 Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und allein von mir unter den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt wurde.

Hiermit erkläre ich, Maren Krack, geboren am 26.06.1976 in Hamburg, daß vorher keine weiteren Promotionsversuche unternommen worden sind, oder an einer anderen Stelle vorgelegt wurden.

Hamburg, den 28.06.2006

Maren Krack