

# Kontrollierte Bildung von polymeren Nanokapseln mit hoher Barriere und Vorhersage der Verkapselungseffizienz\*\*

Ines Hofmeister, Katharina Landfester und Andreas Taden\*

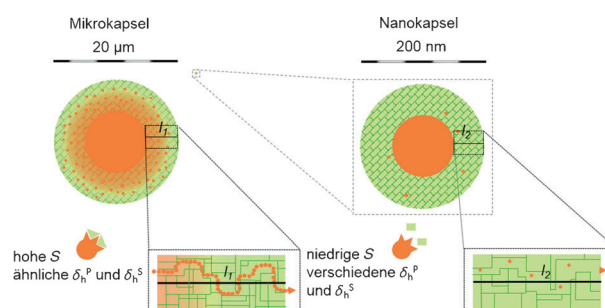
**Abstract:** Polymere Nanokapseln mit hoher Barriere wurden auf Basis einfacher thermodynamischer Überlegungen entwickelt. Eine gehinderte Diffusion des eingeschlossenen Materials führt zu hohen Verkapselungseffizienzen (EEs), was anhand der Verkapselung hoch flüchtiger Substanzen unterschiedlicher chemischer Beschaffenheit gezeigt wurde. Geringe Wechselwirkungen zwischen Kern- und Hüllmaterial sind ausschlaggebend, um eine Phasenseparation sowie eine hohe Diffusionsbarriere der resultierenden Polymerhülle zu erzielen. Diese Wechselwirkungen können mittels der Hansen-Löslichkeitsparameter charakterisiert und quantifiziert werden. Eine systematische Untersuchung unseres Copolymerensystems offenbart einen linearen Zusammenhang zwischen den Hansen-Löslichkeitsparametern für Wasserstoffbrücken ( $\delta_H$ ) und den Verkapselungseffizienzen, was die Vorhersage des verkapselten Anteils für jedes beliebige Material ermöglicht. Zudem konnten EEs von vormalig schlecht verkapselbaren Materialien durch Zugabe einer vermittelnden Substanz und gesamtheitlich verringerter  $\delta_H$ -Werte gesteigert werden.

Die Synthese von Kapseln mit niedriger Permeabilität für hoch volatile Substanzen ist eine fundamentale Herausforderung. Niedermolekulare Moleküle zeigen hohe Mobilität und tendieren zu einer raschen Diffusion durch die Kapselwände. Polymere Mikrokapseln haben sich als typische Vertreter physikalischer Barriersysteme etabliert und dienen als Industriestandard.<sup>[1]</sup> Diese Kapseln zeigen hohe Verkapselungseffizienzen, die eng mit der Barrierewirkung der Polymerhülle verknüpft sind.<sup>[2]</sup> Dabei stellen die verhältnismäßig dicken Kapselwände im Mikrometerbereich den offensichtlichen Ursprung für die hohe Diffusionsbarriere dar.<sup>[3]</sup> Im Nanometerbereich ist eine hohe Barriere aufgrund der dünnen Hüllen sehr viel schwerer zu erreichen. Zwar wurde die Synthese von polymeren Nanokapseln bereits beschrieben,<sup>[4]</sup> jedoch wurden hohe Verkapselungseffizienzen und Barriereigenschaften bisher kaum diskutiert.

Die Penetration von kleinen Molekülen durch ein polymeres Material kann grundsätzlich als Lösungs-/Diffusionsmechanismus beschrieben werden.<sup>[5]</sup> Der Permeabilitätskoeffizient  $P$  kann als Produkt des Löslichkeitskoeffizienten  $S$ , basierend auf Wechselwirkungen zwischen gelöstem Stoff und Polymer, und dem Diffusionskoeffizienten  $D$  beschrieben werden [Gleichung (1)].<sup>[6]</sup>

$$P = DS \quad (1)$$

Eine hohe Verträglichkeit zwischen Polymer und dem gelösten Material, das einem hohen Löslichkeitskoeffizienten  $S$  entspricht, kann bei Mikrokapseln bis zu einem bestimmten Maß toleriert werden, da der Materialverlust über einen vergleichsweise langen Diffusionsweg  $l$  erfolgen muss. Für Nanokapseln mit viel dünneren Wänden wird  $l$  sehr klein, und eine entsprechend schnellere Permeation durch die Polymerhülle wird beobachtet. Aufgrund dieser schwerwiegenden Einschränkung wird die Löslichkeit zwischen Kernmaterial und Polymerhülle zum dominierenden Faktor, um die Permeabilität  $P$  zu verringern (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Vergleich von Mikro- und Nanokapseln ( $l_1 \gg l_2$ ). Für Nanokapseln mit ihrer dünnen Hülle ist eine hohe Barrierewirkung stark mit niedriger Löslichkeit zwischen Polymer- und Kernmaterial verknüpft.

Durch den Gebrauch der Hansen-Löslichkeitsparameter (HSP), die mit dem Permeabilitätskoeffizienten  $P$  korrelieren,<sup>[7]</sup> können die Löslichkeiten zwischen Kern- und Hüllmaterialien beschrieben und die Größeneinschränkungen im Fall der Nanokapseln überwunden werden. Nur wenige Veröffentlichungen beschrieben bisher die Wechselwirkungen innerhalb polymerer Mikropartikel mithilfe des HSP-Konzeptes. Bis jetzt existieren jedoch unseres Wissens keine Betrachtungen im Nanometerbereich.<sup>[8]</sup>

Hier beschreiben wir die Synthese von Nanokapseln mit hoher Barriere. Dabei werden hochflüchtige Substanzen

[\*] I. Hofmeister, Prof. Dr. K. Landfester, Dr. A. Taden  
Max-Planck-Institut für Polymerforschung  
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)  
E-Mail: taden@mpip-mainz.mpg.de  
I. Hofmeister, Dr. A. Taden  
Henkel AG & Co. KGaA, Adhesive Research  
Henkelstraße 67, 40191 Düsseldorf (Deutschland)  
E-Mail: andreas.taden@henkel.com

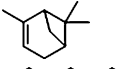
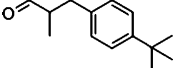
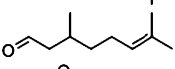
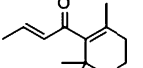
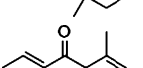
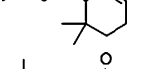
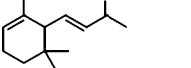
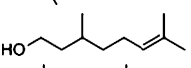
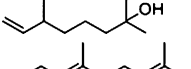
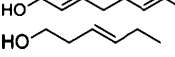
[\*\*] Wir danken Burkhard Eschen für TEM-Messungen, Laura Breucker für anregende Diskussionen und das Korrekturlesen des Manuskriptes sowie Ursula Huchel (Henkel Fragrance Center) für wertvolle Vorschläge und die Bereitstellung der Duftstoffe.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201408393> zu finden.

mittels der Phasenseparationsmethode in Miniemulsion verkapselt.<sup>[9]</sup> Die Wechselwirkungen zwischen Polymer- und Kernmaterialien, welche für hohe Barriere-Leistungen der Polymerhülle fundamental sind, werden mithilfe der Hansen-Löslichkeitsparameter diskutiert. Zusätzlich beschreiben wir durch den Vergleich der Parameter für Wasserstoffbrücken eine Methode zur Vorhersage von Verkapselungseffizienzen beliebiger Substanzen.

Als Hüllenmaterial verwenden wir ein säurefunktionalisiertes Copolymer, das in einer früheren Veröffentlichung untersucht wurde und eine pH-induzierte kontrollierte Freisetzung sowie ungewöhnlich hohe Verkapselungseffizienzen auf der Nanoskala ermöglicht. Dabei wurde die Bestimmung der EEs unter Berücksichtigung der Gleichgewichtsbedingungen sowie der Polymerstruktur diskutiert.<sup>[10]</sup> Die getesteten hochflüchtigen Kernmaterialien unterschiedlicher chemischer Struktur sind in Tabelle 1 mit den dazugehörigen Partikeldurchmessern, Verkapselungseffizienzen und  $\delta_h$ -Werten aufgelistet.

**Tabelle 1:** Flüchtige Substanzen als Kapselbeladung mit Strukturformeln, Partikeldurchmessern, Verkapselungseffizienzen und  $\delta_h$ -Werten.

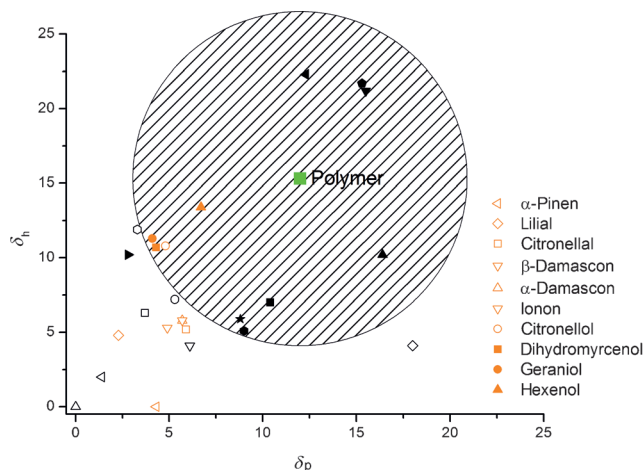
Kernmaterial	Struktur	Durchmesser [nm] <sup>[a]</sup>	EE <sub>SC</sub> [%] <sup>[b]</sup>	$\delta_h$ <sup>[c]</sup>
$\alpha$ -Pinen		186	91	0
Lilial		148	77	4.8
Citronellal		142	72	5.2
$\beta$ -Damascon		164	57	5.3
$\alpha$ -Damascon		173	52	5.8
Ionon		171	46	5.8
Citronellol		162	25	10.8
Dihydromyrcenol		157	4	10.7
Geraniol		159	0	11.3
Hexenol		157	0	13.4

[a] z-Mittel (Durchmesser) bestimmt durch dynamische Lichtstreuung.

[b] Verkapselungseffizienz bestimmt durch Feststoffgehalt der gefriergetrockneten Proben. [c] Hansen-Löslichkeitsparameter für Wasserstoffbrücken.

Obwohl zur Verkapselung aller flüchtigen Substanzen das gleiche Polymersystem verwendet wurde, sind die EEs für die jeweiligen Moleküle sehr verschieden. Basierend auf der Flory-Huggins-Löslichkeitstheorie muss die Änderung der Gibbs'schen Freien Energie  $\Delta G_m$  eines Polymer-Lösungsmittel-Gemisches zur Erklärung der Phasenseparation während einer Polymerisation betrachtet werden.<sup>[11]</sup> Mithilfe der

Hansen-Löslichkeitsparameter ist es möglich, eine quantitative thermodynamische Beschreibung des Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameters  $\chi$ , der unmittelbar mit dem Löslichkeitsparameter  $S$  verknüpft ist, zu erhalten.<sup>[12]</sup> Die Hansen-Löslichkeitsparameter ( $\delta_d$  für Dispersionskräfte,  $\delta_p$  für dipolare Wechselwirkung und  $\delta_h$  für Wasserstoffbrücken) des Polymersystems wurden mittels Quellungstests bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen). Abbildung 2 zeigt die

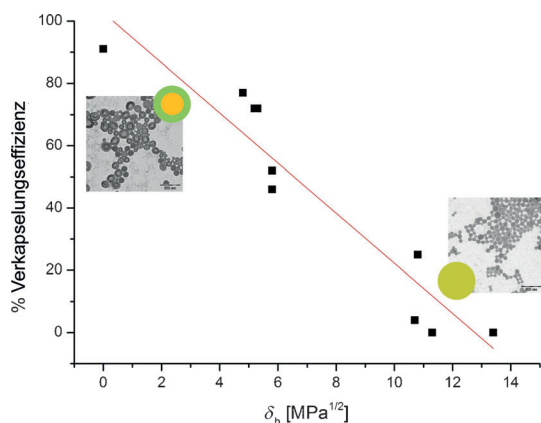


**Abbildung 2.** Löslichkeitskugel in  $\delta_h/\delta_p$ -Projektion für das untersuchte Acrylat basierend auf Quellungstests. Das grüne Quadrat im Mittelpunkt des Kreises repräsentiert die Löslichkeitsparameter des Polymers.

zugehörige Löslichkeitskugel in  $\delta_h/\delta_p$ -Projektion. Die ausgefüllten schwarzen Symbole repräsentieren gute Lösungsmittel, wohingegen die umrandeten Symbole schlechte Lösungsmittel darstellen. Die Koordinaten des Mittelpunktes des Kreises (grün) stellen die Löslichkeitsparameter des Polymers dar ( $\delta_d = 17$ ,  $\delta_p = 12$  und  $\delta_h = 15.3$ ). Der Parameter  $\delta_d$  wurde aus der  $\delta_h/\delta_d$ -Projektion der Löslichkeitskugel extrahiert (siehe Abbildung S2 in den Hintergrundinformationen). Da eine Unverträglichkeit zwischen Polymer- und Kernmaterial Voraussetzung zur Phasenseparation während der Polymerisation ist, sollte der Löslichkeitsparameter des potenziellen Kernmaterials außerhalb der HSP-Kugel liegen.

Zusätzlich zeigte eine HSP-Vergleichsstudie zur Verkapselungseffizienz unterschiedlicher Kernmaterialien spezifische Abhängigkeiten. Verglichen mit Dispersionskräften und dipolaren Wechselwirkungen sind Wasserstoffbrücken die stärksten intermolekularen Kräfte; sie erwiesen sich als dominierender Faktor in unserer Untersuchung. Demzufolge spiegelt der Parameter  $\delta_h$  die Wechselwirkungen zwischen Kern- und Hüllenmaterial sowie das Verkapselungsverhalten in akkurater Weise wider. Niedrige  $\delta_h$ -Werte, und somit schwache Wechselwirkungen mit dem Kernmaterial, führen zu einer geringen Permeabilität  $P$  der polymeren Hülle, was wiederum in entsprechend hohen Verkapselungseffizienzen resultiert. Mit steigenden  $\delta_h$ -Werten nimmt die Permeabilität zu und die Menge an verkapseltem Material ab (Abbildung 3).

Es sollte erwähnt werden, dass Faktoren wie Größe und Form der Moleküle in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt



**Abbildung 3.** Verkapselungseffizienz und Morphologiekontrolle als Funktion der Hansen-Löslichkeitsparameter für Wasserstoffbrücken  $\delta_h$ . Maßstabsbalken der Einschübe: 500 nm.

wurden. Dennoch wird ein linearer Zusammenhang zwischen EE und  $\delta_h$ -Werten beobachtet, der zur Berechnung der Verkapselungseffizienz  $EE_x$  eines beliebigen Materials  $x$  genutzt werden kann [Gleichung (2)].

$$EE_x = a + b \delta_h \quad (2)$$

Die Parameter  $a$  und  $b$  sind Konstanten, die für jedes Polymer bestimmt werden müssen. Für unser Copolymer liegen die Werte für  $a$  und  $b$  bei 102.7 und  $-8.04$ .

Für eine Mischung von zwei Materialien können mithilfe der Volumenanteile  $\phi$  der Komponenten neue Hansen-Parameter berechnet werden (siehe Gleichung S1).<sup>[7]</sup> Demzufolge sollte es möglich sein, die Verkapselungseffizienz einer ehemals wenig verkapselten Substanz B durch Kombination mit einem Mediator A zu steigern. Dafür wurden 1:1-Mischungen einer vermittelnden Substanz A ( $\alpha$ -Pinen) mit niedrigem  $\delta_h$  und  $\beta$ -Damascon (B) oder Ionon (C) hergestellt.

In Tabelle 2 sind die Resultate zur Verkapselung der Mischungen gezeigt. Die berechneten EEs stimmen gut mit den

**Tabelle 2:** Hansen-Löslichkeitsparameter  $\delta_h$  für die Mischungen A/B und A/C mit den dazugehörigen bestimmten und theoretischen EEs.

Kern	$\delta_h$ [a]	$EE_{FD}$ [%] <sup>[b]</sup>	$EE_{theoretisch}$ [%] <sup>[c]</sup>
A + B	2.65	80	81
A + C	2.9	69	79

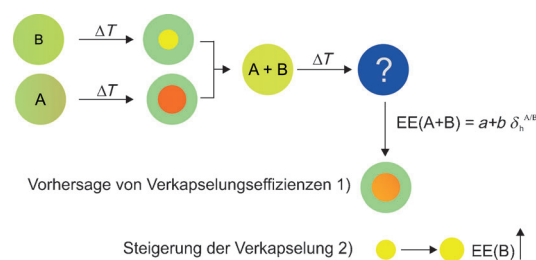
[a] Hansen-Löslichkeitsparameter  $\delta_h$  berechnet mit Gleichung S1.

[b] Verkapselungseffizienz bestimmt durch den Feststoffgehalt der gefriergetrockneten Proben. [c] Theoretische Verkapselungseffizienz berechnet mit Gleichung (2).

durch Gefriertrocknung bestimmten EEs überein. Da mittels Gefriertrocknung nur die Verkapselungseffizienz der gesamten Mischung bestimmt werden kann, wurde die Verkapselung der einzelnen Substanzen A und B/C mittels „Headpace“-Gaschromatographie verfolgt (siehe Tabelle S2). Die Verkapselungsverhältnisse der beiden Substanzen können bestimmt werden und auf die Ergebnisse der Ge-

friertrocknung übertragen werden (siehe Tabelle S3). Für  $\beta$ -Damascon konnte der Anteil an verkapselter Substanz von 57 % auf 87 % und für Ionon von 46 % auf 61 % gesteigert werden.

Die veränderten physikochemischen Eigenschaften, welche aus den Mischungen resultieren,<sup>[13]</sup> wurden entsprechend genutzt, um die Verkapselungseffizienzen aufgrund von insgesamt verringerten Wechselwirkungen zwischen Polymer und Kern zu steigern. Mit unserer Vorgehensweise ist es somit möglich, 1) Verkapselungseffizienzen für unbekannte Materialien oder sogar Mischungen vorherzusagen (Abbildung 4) und 2) EEs von ehemals wenig verkapselten Substanzen durch Zugabe eines Mediators mit niedrigem  $\delta_h$  zu steigern.



**Abbildung 4.** Verkapselungsverhalten des Acrylats für die einzelnen Komponenten A und B und für deren Mischung. Mit unserer Vorgehensweise ist es möglich, 1) Verkapselungseffizienzen für unbekannte Materialien oder sogar Mischungen vorherzusagen und 2) EEs von ehemals wenig verkapselten Substanzen durch einen Mediator zu steigern.

Zusammenfassend haben wir eine systematische Untersuchung zur Synthese von Nanokapseln mit verschiedenen flüchtigen Kernmaterialien und hoher Barrierewirkung vorgestellt. Ein niedriger Wechselwirkungsparameter  $\chi$  ist ausschlaggebend für eine Phasenseparation während der Polymerisation. Dies entspricht unserer Beobachtung, dass für Materialien mit niedrigen  $\delta_h$ -Werten oder stark unterschiedlichen Löslichkeitsparametern zum Polymer, Partikel mit Kern-Schale-Morphologie erhalten werden. In entsprechender Weise kann aufgrund schwacher Wechselwirkungen zwischen Kern und Schale die Permeabilität  $P$  der Polymerhülle soweit herabgesetzt werden, dass daraus außergewöhnlich hohe Verkapselungseffizienzen resultieren. Der lineare Zusammenhang zwischen EEs und  $\delta_h$ -Werten ermöglicht dabei die Berechnung und somit die Voraussage von Verkapselungseffizienzen einer beliebigen Substanz. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass durch Zugabe vermittelnder Substanzen mit niedrigen  $\delta_h$ -Werten die Beladung von ursprünglich schlecht verkapselbaren Materialien gesteigert werden kann.

Eingegangen am 20. August 2014

Online veröffentlicht am 31. Oktober 2014

**Stichwörter:** Barriere · Hansen-Löslichkeitsparameter · Nanopartikel · Polymere · Verkapselung

- 
- [1] a) J.-S. Hwang, J.-N. Kim, Y.-J. Wee, J.-S. Yun, H.-G. Jang, S.-H. Kim, H.-W. Ryu, *Biotechnol. Bioprocess Eng.* **2006**, *11*, 332–336; b) K. Hong, S. Park, *Mater. Chem. Phys.* **1999**, *58*, 128–131; c) S. N. Rodrigues, I. M. Martins, I. P. Fernandes, P. B. Gomes, V. G. Mata, M. F. Barreiro, A. E. Rodrigues, *Chem. Eng. J.* **2009**, *149*, 463–472.
- [2] a) W. Sliwka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 539–550; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 556–567; b) A. Madene, M. Jacquot, J. Scher, S. Desobry, *Int. J. Food Sci. Technol.* **2006**, *41*, 1–21.
- [3] a) D. V. Andreeva, D. A. Gorin, D. G. Shchukin, G. B. Sukhorukov, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 931–936; b) C. S. Peyratout, L. Dähne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3762–3783; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3850–3872.
- [4] a) K. Landfester, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4488–4507; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4556–4576; b) W. Meier, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 295–303; c) E. Kim, D. Kim, H. Jung, J. Lee, S. Paul, N. Selvapalam, Y. Yang, N. Lim, C. G. Park, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4405–4408; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4507–4510; d) C. E. Mora-Huertas, H. Fessi, A. Elaissari, *Int. J. Pharm.* **2010**, *385*, 113–142.
- [5] a) M. Klopffer, H. B. Flaconneche, *Oil Gas Sci. Technol.* **2001**, *56*, 223–244; b) H. Odani, T. Uyeda, *Polym. J.* **1991**, *23*, 467–479; c) *Diffusion in Polymers* (Hrsg.: J. Crank, G. S. Park), Academic, New York, **1986**.
- [6] a) G. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2960–2974; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3128–3143.
- [7] C. M. Hansen, *Hansen Solubility Parameters A User's Handbook, Vol. 2*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, **2007**.
- [8] a) K. Vay, S. Scheler, W. Frieß, *Int. J. Pharm.* **2011**, *416*, 202–209; b) C. Bordes, V. Fréville, E. Ruffin, P. Marote, J. Y. Gauvrit, S. Briançon, P. Lantéri, *Int. J. Pharm.* **2010**, *383*, 236–243; c) B. Gander, P. Johansen, H. Nam-Trân, H. P. Merkle, *Int. J. Pharm.* **1996**, *129*, 51–61; d) A. L. Medina-Castillo, J. F. Fernandez-Sanchez, A. Segura-Carretero, A. Fernandez-Gutierrez, *Macromolecules* **2010**, *43*, 5804–5813; e) A. Latnikova, D. O. Grigoriev, H. Möhwald, D. G. Shchukin, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 8181–8187.
- [9] a) Z. Cao, U. Ziener, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 30–38; b) Y. Luo, X. Zhou, *J. Polym. Sci. Part A* **2004**, *42*, 2145–2154; c) K. Landfester, C. Weiss in *Modern Techniques for Nano- and Microreactors/-reactions, Vol. 229* (Hrsg.: F. Caruso), Springer, Berlin, **2010**, S. 1–49.
- [10] I. Hofmeister, K. Landfester, A. Taden, *Macromolecules* **2014**, *47*, 5768–5773.
- [11] P. J. Flory, *J. Chem. Phys.* **1942**, *10*, 51–61.
- [12] T. Lindvig, M. L. Michelsen, G. M. Kontogeorgis, *Fluid Phase Equilib.* **2002**, *203*, 247–260.
- [13] B. E. Poling, J. M. Prausnitz, O. C. John Paul, R. C. Reid, *The Properties of Gases and Liquids, Vol. 5*, McGraw-Hill, New York, **2001**.
-