

WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT

Physikalische Chemie

Sol-Gel-Synthese und Poreneigenschaften von anorganisch-organischen Hybridgelen für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Ansgar Bögershausen

aus Cloppenburg

Münster 2004

Dekan:	Prof. Dr. J. Leker
Erster Gutachter:	PD Dr. H. Koller
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. H.-D. Wiemhöfer

Tag der mündlichen Prüfungen: 18., 20. und 25.10.2004

Tag der Promotion: 25.10.2004

Für meine Eltern

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Stand der Forschung	4
2.1	Sol-Gel-Prozess	4
2.1.1	Einfluss von verschiedenen Parametern auf Silica Xerogele	7
2.1.1.1	Wasser/Alkoxid-Verhältnis	7
2.1.1.2	Katalysatoren und pH-Abhängigkeit	8
2.2	Organisch-Anorganische Hybridmaterialien	9
2.3	Interpretation der chemischen Verschiebung der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie	11
2.4	Wirkstofffreisetzung von Sol-Gel-Materialien	12
2.5	Biokompatibilität von Silicagelen	14
3	Zielsetzung	16
4	Methoden	17
4.1	Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy	17
4.1.1	Grundlagen	17
4.1.2	Experimenteller Aufbau	21
4.1.3	Bestimmung der Porengröße	22
4.2	Theoretische Grundlagen der Adsorption	29
4.2.1	Definitionen zur Porosität	30
4.2.2	Typen von Adsorptionsisothermen	31
5	Kontrollierte Freisetzung und Freisetzungsmechanismen	35
5.1	Diffusionskontrollierte Freisetzungssysteme	37

5.2	Lösungsmedium-aktivierte Freisetzungssysteme	38
5.3	Biologisch abbaubare Freisetzungssysteme	39
5.4	Empirisches Modell zur Beschreibung der Freisetzung	39
5.4.1	Freisetzungsverhalten von sphärischen Teilchen	44
6	Experimenteller Teil	46
6.1	Synthese der Silicagele	46
6.2	Substanzeigenschaften von Persantin	46
6.3	UV-Analytik und Wirkstofffreisetzung	48
6.4	Stickstoffadsorption	50
6.5	Untersuchung der Positron-Lebenszeit	51
6.5.1	Vorbereitung der Proben für die PALS-Untersuchung	52
6.6	NMR-Messungen	52
6.7	Präparation der Trägermaterialien	53
6.7.1	Grundlegende Vorgehensweise bei der Gelsynthese	54
7	Ergebnisse	56
7.1	Voruntersuchungen	56
7.1.1	Analyse der Partikelgrößenverteilung	56
7.1.2	Röntgenbeugungsuntersuchungen	57
7.1.3	Differenzwärmestromkalorimetrie (DSC)	57
7.1.4	Untersuchungen mit dem Rasterelektronenmikroskop und der Mikrosonde	58
7.1.5	Untersuchung der Hydrolysekinetik	58
7.2	Gele ohne Verwendung von T-Monomeren	62
7.2.1	Porosität der Gele der TEOS-Reihe	70
7.2.1.1	Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop	70

7.2.1.2	Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen	71
7.2.1.3	Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der TEOS-Reihe	75
7.3	Gele mit Methyltriethoxysilan als zweitem Precursor	80
7.3.1	Porosität der Gele der MTS-Reihe	83
7.3.1.1	Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen	83
7.3.1.2	Ergebnisse der PALS-Untersuchung des Gels MTSPS05	84
7.4	Gele mit Propyltriethoxysilan als zweitem Precursor	86
7.4.1	Gelbildung bei pH = 5, 12 Stunden Reaktionszeit	87
7.4.2	Gelbildung bei pH = 5, 3 Tage Reaktionszeit	89
7.4.3	Saure Reaktionsführung, pH = 1-2, Gelbildung bei 50 °C	91
7.4.4	Unterschiedliches Verhältnis von Siloxan-Derivat:H ₂ O (Syntheseparameter: R)	93
7.4.5	Porosität der Gele der PTS-Reihe	95
7.4.5.1	Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen	95
7.4.5.2	Ergebnisse der PALS-Untersuchung des Gels PTSPS10	100
7.5	Gele mit einem aromatischen T-Monomer als Ausgangssubstanz	102
7.5.1	Gele mit Benzyltriethoxysilan als zweitem Precursor	103
7.5.2	Gele mit Phenyltriethoxysilan als zweitem Precursor	105
7.5.3	Porosität der Gele mit einem aromatischen T-Monomer (BTS, FTS) als Precursor	107
7.6	Gele mit Acetoxypentyltrimethoxysilan als zweitem Precursor	108
7.6.1	Gelbildung bei Raumtemperatur (ATS-Reihe, 1. Teil)	108
7.6.1.1	Gelbildung bei pH = 6-7, 12 Stunden Reaktionszeit, zweistufige Reaktionsführung	109
7.6.1.2	Gelbildung bei pH = 5, 3 Tage Reaktionszeit bei niedrigem pH- Wert, zweistufige Reaktionsführung	112
7.6.1.3	Gelbildung bei pH = 5, 1 Tag Reaktionszeit bei niedrigem pH- Wert, zweistufige Reaktionsführung	114
7.6.1.4	Unterschiedliche Konzentration von Persantin, zweistufige Reaktionsführung	116

7.6.1.5	Gelbildung bei unterschiedlichen Temperaturen und einem pH-Wert von 1-1.5 (saure Reaktionsführung)	118
7.6.2	Porosität der Gele der ATS-Reihe (1. Teil)	121
7.6.2.1	Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen	121
7.6.2.2	Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop	127
7.6.2.3	Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der ATS-Reihe (1. Teil)	131
7.6.3	Gelbildung bei höherer Temperatur (ATS-Reihe, 2. Teil)	134
7.6.3.1	Gelbildung bei pH = 4.5 und einer Temperatur von 50°C, 12 Stunden Reaktionszeit vor der pH-Erhöhung	135
7.6.3.2	Gelbildung bei pH = 1.5 (saure Reaktionsführung), unterschiedliche Temperatur	137
7.6.3.3	Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop	141
7.6.3.4	Gelbildung bei unterschiedlichem pH-Wert, unterschiedliche Reaktionsführung	142
7.6.4	Porosität der Gele der ATS-Reihe (2. Teil)	146
7.6.4.1	Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen	147
7.6.4.2	Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der ATS-Reihe (2. Teil)	147
7.6.5	Besondere Poreneigenschaften	152
8	Zusammenfassung	155
9	Anhang	158
9.1	Abkürzungen	158
9.2	Strukturformeln der Monomere	158
9.3	DSC-Messungen	159
9.4	Röntgenbeugungsergebnisse	160
9.5	²⁹ Si-MAS-NMR-Messungen	161
10	Literatur	174

1 Einleitung

Für die Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen ist es häufig von Vorteil, diese in polymere Matrixsysteme einzulagern. Sowohl für orale als auch für implantierte (Monolithe) oder injizierte (Mikropartikel) Freisetzungssysteme ist eine retardierte Freisetzung von Vorteil gegenüber der konventionellen Verabreichung, da es hier häufig zu Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen im Blut kommt.

Die Abgabe des Wirkstoffs ist abhängig von der Beschaffenheit und den Eigenschaften des jeweiligen Trägermaterials. Durch die Variation des Trägergerüsts besteht die Möglichkeit, über eine kontrollierte Freisetzung den Wirkstoff langsam und gleichmäßig über einen großen Zeitraum freizusetzen.

In den letzten Jahren ist eine steigende Zahl von polymeren Matrixsystemen für diesen Anwendungsbereich entwickelt worden. Als Beispiel ist die Einlagerung von Wirkstoffen in geordnete mesoporöse Matrixsysteme wie MCM-41 [1] oder die Einbettung in schichtartige Alumosilicate zu nennen [2]. Darüber hinaus ist die Möglichkeit untersucht worden, MCM-41 mit fotoaktiven Molekülen als Schranke an den Poren des Polymers zu synthetisieren, um den Ein- und Austritt der Arzneistoffe zu kontrollieren [3].

In der vorliegenden Arbeit werden polymere Matrixsysteme mit Hilfe des Sol-Gel-Prozesses hergestellt.

Die Sol-Gel-Chemie hat in den letzten Jahren im Bereich der Glas- und Keramikforschung große Aufmerksamkeit erlangt. Eine Vielzahl von Materialien wie z.B. schützende Beschichtungen, poröse Filme und Faserstoffe für elektronisch und optisch relevante Anwendungen werden mit Hilfe des Sol-Gel-Prozesses hergestellt [4-6]. Darüber hinaus wird die Reaktion für die Entwicklung von Trägermaterialien für Katalysatoren, optische Filter und Biosensoren für diagnostische Anwendungen verwendet [7,8]. Die vielseitige Verwendung dieser Reaktion ist darauf zurückzuführen, dass die Möglichkeit besteht, die Materialien in verschiedenartigen amorphen Formen, wie

Monolithen, Filmen, Fasern, Pulvern mit bestimmter Partikelgrößenverteilung und porösen Membranen herzustellen [9-11].

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass bei relativ milden Bedingungen (z.B. niedrigen Temperaturen) homogene, oxidische Materialien mit besonderen Eigenschaften wie Härte, thermische Stabilität, optische Transparenz, chemische Haltbarkeit und kontrollierter Porenstruktur produziert werden können [12].

Durch die hohe Reinheit und Homogenität und die milden Reaktionsbedingungen können organische Moleküle in die Materialien eingelagert werden, wie z.B. pharmazeutische Wirkstoffe, Aromastoffe, Proteine, Enzyme, Pestizide und Insektizide oder sogar Zellen [13-19].

Durch die Wahl von unterschiedlichen Startreagenzien (Monomeren) können hybridische Materialien, so genannte Hybridgele, durch die kovalente Vernetzung von anorganisch-organischen Ausgangssubstanzen erhalten werden.

Hybridgele sind gute Trägersubstanzen für physiologisch relevante Wirkstoffe aus der Pharmazie [15,20-22], da sie nicht-toxisch und biokompatibel sind [23,24].

UNGER [25] stellte als Erster die Idee vor, Silicagele, die mit Hilfe der Sol-Gel-Methode hergestellt wurden, als Trägermaterialien in der Wirkstofffreisetzung zu verwenden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Möglichkeit, pharmazeutisch relevante Moleküle in-situ in selbstorganisierte anorganisch-organische Hybridgele einzulagern. Als Modellsubstanz für die Einlagerung wurde Dipyridamol (Persantin[®]) verwendet. Persantin führt zu einer Weitung der Blutgefäße, fördert die Durchblutung und senkt somit den Blutdruck. Darüber hinaus wird es zur Thromboseprophylaxe verwendet, da es die Plättchenadhäsion und -aggregation hemmt.

Neben dem üblicherweise für den Sol-Gel-Prozess verwendeten Precursor Tetraethylorthosilicat (TEOS) wurden verschiedene weitere Alkoxidmoleküle ausgewählt, bei denen eine Koordinationsstelle durch eine organische Restgruppe substituiert ist (z.B. Acetoxypropyltrimethoxysilan).

Durch die gemeinsame Hydrolyse und Polykondensation von TEOS und einem zweiten Precursor wurden in Gegenwart des einzulagernden Gastmoleküls Hybridgele hergestellt. Da der Wirkstoff während der Gelreaktion gelöst ist, kann eine relativ hohe Beladung des Trägermaterials erreicht werden. Darüber hinaus wird auf diesem Weg das pharmazeutische Molekül in-situ und homogen in die Trägermatrix eingebettet.

Da die Wirkstofffreisetzung von einer Vielzahl an Parametern abhängig ist, bestand die Aufgabe der Arbeit darin, eine geeignete Synthesemethode und Precursorzusammensetzung zu finden, mit der es möglich ist, das Gastmolekül homogen in die Gelmatrix einzubetten und eine optimale Gast-Wirt-Wechselwirkung für eine kontrollierte Freisetzung der Gastmoleküle zu erreichen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Gelmatrix so zu verändern, dass eine kontrollierte Freisetzung der organischen Moleküle mit dem Fernziel einer Nutzung im pharmazeutischen Bereich möglich werden sollte. Durch die Variation der Syntheseparameter, wie pH-Wert, Wasser/Alkoxid-Verhältnis und Temperatur sollte der Freisetzungsmechanismus kontrollierbar werden.

Darüber hinaus sollte der Einfluss der Porosität als Funktion der Gerüstzusammensetzung und der Anwesenheit des Gastmoleküls auf die Diffusion des Wirkstoffs im Gelgerüst und damit der Freisetzungskinetik untersucht werden. Ziel war es festzustellen, ob die in-situ Einlagerung des Wirkstoffs einen Einfluss auf die Porenstruktur des Gelgerüsts nimmt, ob also ein so genannter Templateffekt zu beobachten ist.

Die Porosität wurde mit Hilfe der Stickstoffadsorption untersucht. Darüber hinaus wurde für eine weitere Analyse die Methode Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy verwendet.

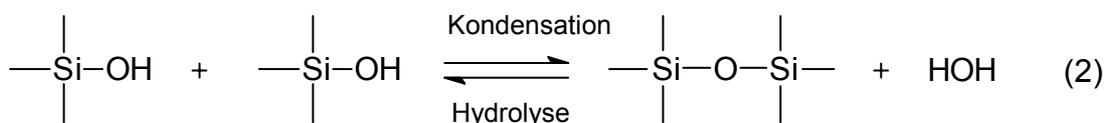
2 Stand der Forschung

2.1 Sol-Gel-Prozess

Mit dem Sol-Gel-Prozess werden, wie aus dem Namen schon hervorgeht, anorganische Matrizen (Gele) durch die Bildung einer kolloidalen Dispersion (Sol), dem darauf folgenden Gelprozess und der anschließenden Trocknung gebildet. Handelt es sich um eine kolloidale Suspension in einer Flüssigkeit, so wird von einem Lyosol gesprochen. Im Gelprozess entsteht durch die Koagulation des Sols ein gelatineartiges, lösungsmittelhaltiges Gel. Handelt es sich bei dem Lösungsmittel um Wasser, entsteht ein Hydrogel. Durch das Entfernen des Lösungsmittels (Trocknen, Abpressen, Absaugen) bei Atmosphärendruck und geringer Temperatur und der häufig damit verbundenen Schrumpfung werden Xerogele erhalten.

In einem Sol-Gel-Prozess bestehen die Precursor (Startreagenzien) für die Präparation von Kolloiden aus einem metallischen oder nichtmetallischen Zentralatom, welches von verschiedenen Liganden umgeben sein kann. Sehr bekannte Precursor sind Metallalkoxide. Als Beispiel für die in der Vergangenheit am häufigsten untersuchten Verbindungen sind die Alkoxysilane TEOS ($\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$) und TMOS ($\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$) zu nennen.

Auf molekularer Ebene werden im Allgemeinen drei Reaktionen verwendet, um den Sol-Gel-Prozess zu beschreiben (s. Abb. 1).



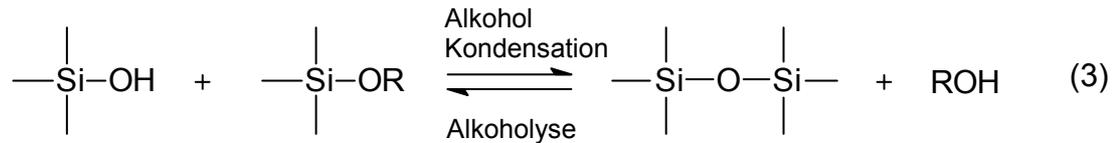


Abb. 1: Reaktionen des Sol-Gel-Prozesses von Alkoxysilanen.

R steht dabei für eine Alkylgruppe ($\text{C}_x\text{H}_{2x+1}$). In der Hydrolyse (1) wird durch die Zugabe von Wasser die Alkoxygruppe durch eine Hydroxygruppe ersetzt, meistens geschieht dies unter dem Einfluss von Säure oder Base als Katalysator. Durch nachfolgende Kondensationsreaktionen (2) (3) entstehen dann aus den Silanolgruppen unter der Bildung der Nebenprodukte Wasser bzw. Alkohol Siloxanbindungen. In der vorliegenden Arbeit wurde vorwiegend die säurekatalysierte Hydrolyse verwendet.

Es wird angenommen, dass die Hydrolyse durch eine bimolekulare nukleophile Substitutionsreaktion ($\text{S}_{\text{N}}2\text{-Si}$) beschrieben werden kann, die über einen fünffachkoordinierten Übergangszustand verläuft (s. Abb. 2) [26].

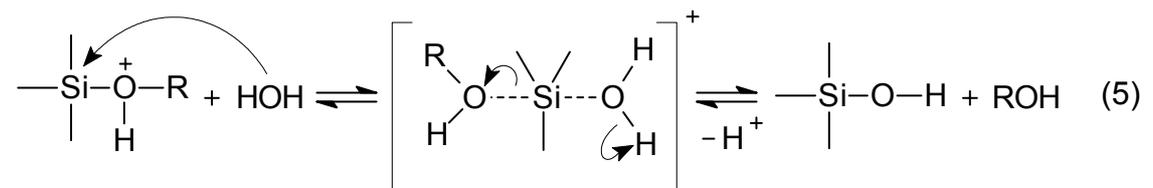
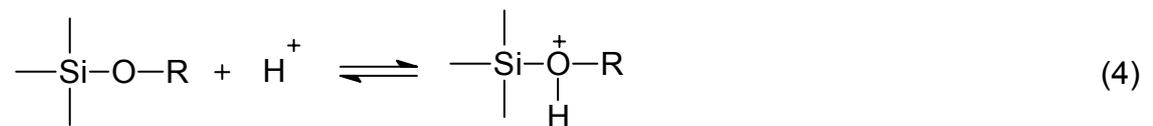


Abb. 2: Reaktionsmechanismus der säure-katalysierten Hydrolyse.

Im ersten Schritt wird die Alkoxygruppe protoniert (4), sodass die Elektronendichte am Siliziumatom verringert wird und es dadurch elektrophiler reagiert. Auf diese Weise ist ein nukleophiler Angriff durch Wasser (5) einfacher möglich. Nach ILER [27] lässt sich die Polymerisation in drei Abschnitte unterteilen:

1. Polymerisation von Monomeren, wobei kleine Partikel geformt werden.
2. Vergrößerung oder Agglomeration der kleinen Partikel.

3. Verknüpfung der Partikel zu Ketten und einem dreidimensionalen Netzwerk (s. Abb. 3) [26-28].

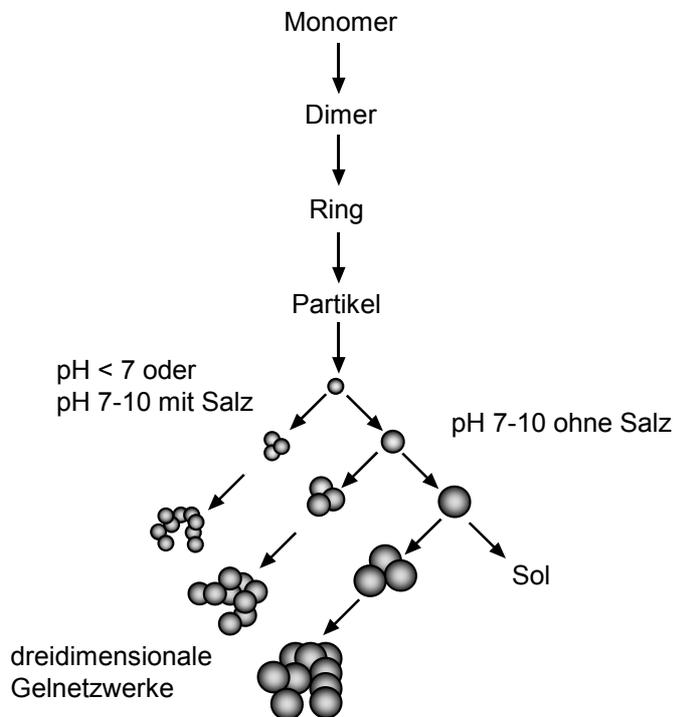


Abb. 3: Schema der Polymerisation von Alkoxysilanen [26-28].

Auf diese Weise entsteht ein Raum füllendes Makromolekül. Die im Sol ablaufenden Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen führen mit der Zeit dazu, dass die kolloidalen Partikel zu kleinen Clustern aggregieren, die sich daraufhin wieder verbinden, sodass ein großes Cluster entsteht. Somit ist ein Gel eine Substanz, die aus einem festen Skelett besteht, das eine flüssige Phase einschließt (s. Abb. 5).

Der Gelpunkt (Zeitpunkt des Gelprozesses t_{gel}) kann auf verschiedene Weise definiert werden, z.B. als der Zeitpunkt, an dem die letzte Bindung gebildet wird, um ein großes Cluster zu erhalten. Häufig wird er als der Zeitpunkt beschrieben, an dem die Substanz eine bestimmte Viskosität η aufweist [26]. Wird nachfolgend die Restflüssigkeit entfernt, entsteht ein so genanntes Xerogel (s. Abb. 5). Durch den Trockenvorgang kommt es zu Schrumpfung und zur Ausbildung von weiteren Bindungen durch fortlaufende Kondensation,

sodass die Porosität verringert wird. Die Veränderung durch fortlaufende Reaktionen während der Trocknung wird auch als Alterung bezeichnet.

2.1.1 Einfluss von verschiedenen Parametern auf Silica Xerogelee

Die poröse und amorphe Struktur ist eine sehr charakteristische Eigenschaft der Silica Xerogelee, die mit Hilfe der Sol-Gel-Reaktion hergestellt werden. Die Mikrostruktur der Xerogelee wird durch eine Vielzahl von Parametern beeinflusst, wie z.B. das Wasser/Alkoxid-Verhältnis (R-Wert), den pH-Wert während der Reaktion und die Art des Katalysators. Darüber hinaus hat die Temperatur während der Gelbildung und der Trocknung einen entscheidenden Einfluss auf die Gelstruktur. Durch die Verwendung von organisch-substituierten Alkoxiden kann die innere Struktur und die Reaktivität verändert werden.

2.1.1.1 Wasser/Alkoxid-Verhältnis

Das Verhältnis von Wasser zu Alkoxid (R) hat einen besonderen Einfluss auf die Struktur der Xerogelee [26]. Bei hohen R-Werten verläuft die Hydrolyse-Reaktion beschleunigt. Darüber hinaus führt ein größerer Wassergehalt dazu, dass die Hydrolyse vollständiger abläuft bevor Kondensation eintritt. Im Gegensatz dazu wird durch eine höhere Wassermenge die Konzentration der Precursor herabgesetzt, was die Hydrolyse- und Kondensationsrate verringert und zu längeren Gelzeiten führt (s. Abb. 4). Dagegen unterstützt ein kleineres Wasser/Alkoxid-Verhältnis eine dominierende Alkoholkondensation, was die Gelzeit verlängert und zu stärker mikroporösen Materialien führt [29]. Bei einem R-Wert, der größer als 10 ist, wird die Struktur der Xerogelee nur noch geringfügig beeinflusst. Bei einem geringeren Wassergehalt liegen mehr unreaktive Alkoxyliganden vor, was eher zu Kettenstrukturen führt, während bei höherem R-Wert die Verzweigung zunimmt [30]. Die Herstellung von Fasern ist somit bei kleineren Wasser/TEOS-Verhältnissen möglich [7].

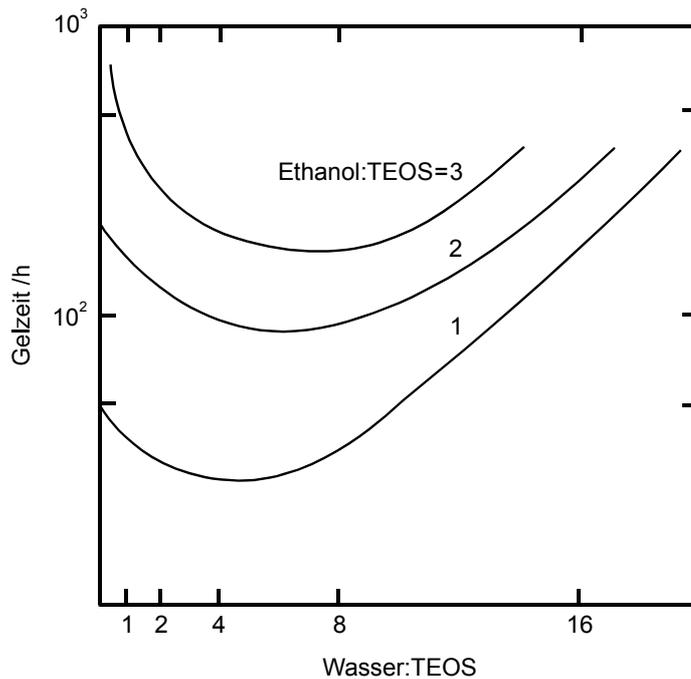


Abb. 4: Einfluss des Verhältnisses Wasser zu Alkoxid auf den Gelprozess [26].

2.1.1.2 Katalysatoren und pH-Abhängigkeit

Obwohl die Hydrolyse auch ohne die Verwendung von Katalysatoren abläuft, kann die Reaktion durch deren Zugabe deutlich beschleunigt werden. Typischerweise werden Mineralsäuren und Ammoniak verwendet, aber auch Essigsäure, KOH, Amine und KF kommen zum Einsatz. Der Einfluss des pH-Wertes auf die Struktur und die Morphologie der Gele ist ausführlich von BRINKER und SCHERER [26] untersucht worden [31,32]. Die Veränderung des pH-Wertes hat demnach einen Einfluss auf die relative Hydrolyse- bzw. Kondensationsrate, was zu sehr unterschiedlichen Strukturen der Produkte führt (s. Abb. 3). Es entstehen verzweigte Silicagele oder einzelne größere Partikel.

ILER [27] teilt die Polymerisation in drei pH-Bereiche ein: $\text{pH} < 2$, $\text{pH} = 2-7$ und $\text{pH} > 7$. Der pH-Wert von 2 bildet hier eine Grenze, weil die Ladung der Oberfläche bei diesem pH-Wert gerade null ist ((PZC) -point of zero charge-). Außerdem liegt der isoelektrische Punkt, an dem die elektrische Ladung des Kolloids gerade kompensiert und somit die Mobilität gering ist, in diesem pH-

Bereich ($\text{pH} = 1\text{-}3$) [33]. Im Allgemeinen sind die Partikel bei niedrigem pH-Wert positiv geladen und bei höherem negativ.

Bei $\text{pH} = 7$ liegt ebenfalls eine Grenze, weil sowohl die Löslichkeit der Silicagele als auch die Auflösungsrate bei einem $\text{pH} > 7$ maximal sind. Die Silicagel-Partikel liegen ionisiert vor, sodass die gegenseitige Abstoßung groß ist. Aus diesem Grund kommt es stärker zur Anlagerung von Monomeren an höher kondensierte Partikel als zur Aggregation von einzelnen Monomeren untereinander. Das bedeutet, dass lediglich die Partikelgröße zunimmt, es aber nicht zu einer weiteren Verzweigung kommt (s. Abb. 3) [26].

Bei alkalischen bzw. leicht sauren Bedingungen liegen deprotonierte Silanolgruppen (SiO^-) vor, die zu einer gesteigerten Kondensationsrate führen, sodass sich stark verzweigte Silicagele mit großen Porendurchmessern von 2-50 nm bilden können. Wenn der pH-Wert in Richtung des isoelektrischen Punktes verschoben wird, entstehen linear oder zufällig verzweigte Gelstrukturen mit Porendurchmessern von kleiner als 2 nm. Bei geringeren pH-Werten unterhalb von $\text{pH} = 2$ werden die Silanolgruppen protoniert, sodass sie gute Abgangsgruppen bilden, wodurch die Kondensation wiederum beschleunigt abläuft [26]. Es entstehen wieder mesoporöse Porenstrukturen.

2.2 Organisch-Anorganische Hybridmaterialien

Hybridmaterialien werden in zwei Klassen eingeteilt. Zum einen kann eine der Komponenten, die anorganische oder organische, in ein Netzwerk der jeweils anderen eingeschlossen sein (Klasse I). Bei der anderen Variante (Klasse II) sind die beiden Komponenten chemisch aneinander gebunden, entweder durch kovalente oder ionische Bindungen. Der Übergang zwischen den beiden Klassen ist allerdings fließend und eine genaue Festlegung ist nicht immer möglich [12].

Sind die organischen Anteile durch die Gelreaktion kovalent in der anorganischen Matrix gebunden, führt das zu einer Veränderung der Mikrostruktur. Der Grad der Verknüpfung wird reduziert, weil eine Koordinationsstelle mit dem organischen Rest besetzt ist [34-36]. Darüber hinaus reduziert sich der Anteil

der Silanolgruppen an der Oberfläche der Materialien, was zu einer veränderten Reaktivität führt. Des Weiteren kommt es zu einer Veränderung der Hydrophobie, je nachdem, um was für ein organisches Restmolekül es sich handelt [37]. Bei der Einbindung von Alkylgruppen steigert sich die Hydrophobie, welche durch das Syntheseverhältnis Alkoxide zu alkylsubstituierten Alkoxiden kontrolliert werden kann [38].

Die Ausbildung von Mesoporen ist häufig mit längeren Alkylketten verbunden [30]. Die Änderung der Struktur und die Kontrolle der Hydrophobie haben einen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung von pharmazeutischen Molekülen, die in das Gelgerüst eingelagert sind [20,21,25].

Bei den Materialien, die durch Einlagerung von organischen Komponenten in die anorganischen Netzwerke erhalten werden, wirken VAN DER WAALS-Kräfte [39]. In Abb. 5 ist schematisch die in-situ Einlagerung eines organischen Moleküls in ein Gel dargestellt.

Die Gegenwart der organischen Anteile führt zu einer Veränderung der spezifischen Oberfläche und des Porenengerüsts. Die organischen Komponenten können ebenfalls als Strukturdirigenten wirken, um die Porengröße zu variieren und mesoporöse Substanzen herzustellen [1,40].

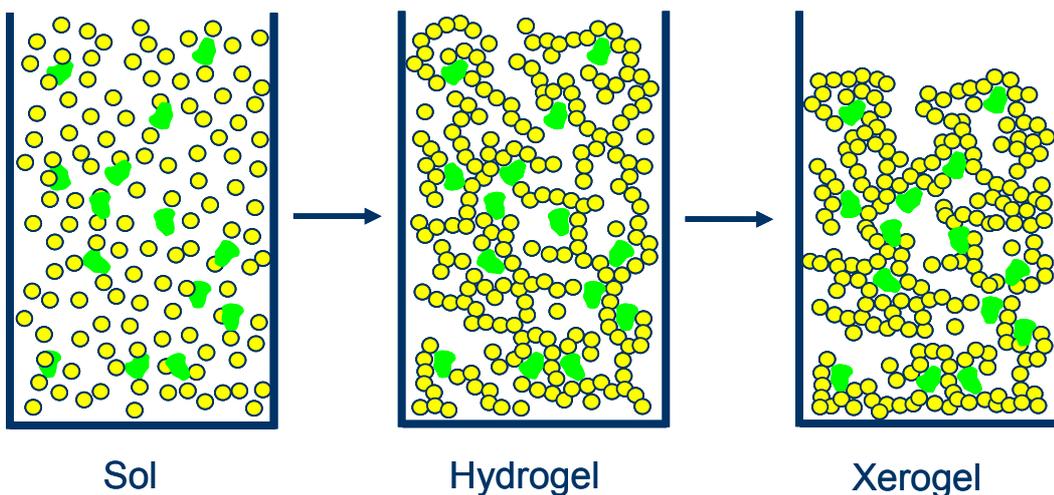


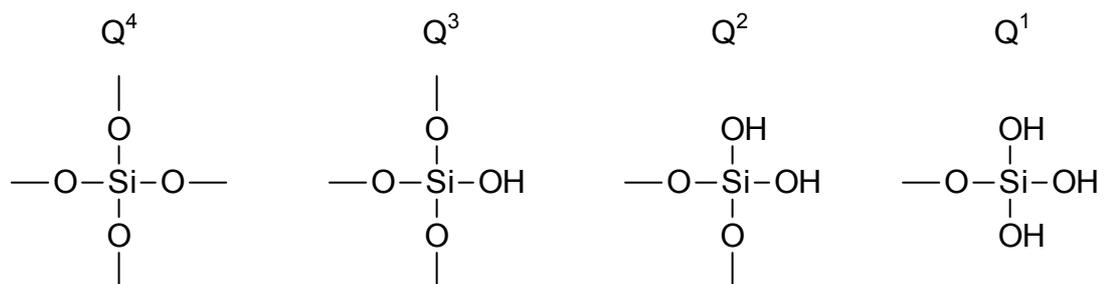
Abb. 5: Schematische Darstellung der Synthese eines beladenen selbstorganisierten Silicagels.

2.3 Interpretation der chemischen Verschiebung der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie

Die meisten Informationen über die Struktur der Silicagele können durch ^{29}Si -NMR Messungen an Festkörpern gewonnen werden [41,42]. Die chemische Verschiebung ist abhängig von der elektronischen Umgebung des ^{29}Si -Kerns, somit besteht eine Beziehung zu Art, Position und chemischer Bindung der umgebenden Atome [41,43]. Die in Festkörpern auftretenden anisotropen Wechselwirkungen können durch schnelle Rotation der Probe um den so genannten magischen Winkel ($\theta = 54.7^\circ$) relativ zum äußeren Magnetfeld ganz oder teilweise ausgemittelt werden. Dieses Verfahren wird in der Literatur als MAS-Technik (*magic-angle-spinning*) bezeichnet. Das Prinzip des MAS wurde bereits 1959 von LOWE [44] und ANDREW [45] erarbeitet. In der vorliegenden Arbeit führte diese Methode zu hochaufgelösten ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren. Mit Hilfe dieser Technik ist es möglich, den isotropen Wert der chemischen Verschiebung (δ) zu ermitteln.

Die verschiedenen Baugruppen und dazugehörigen Verschiebungen sind [41,43,46-48]:

Funktionalität = 4; $(\text{Si}(\text{OH})_{4-n}(\text{OSi})_n)$ [43]



Beträge für δ in ppm:

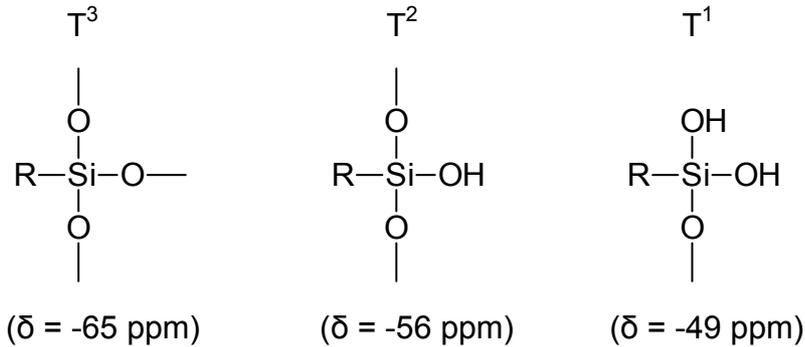
(-107 bis -119)

(-91 bis -101)

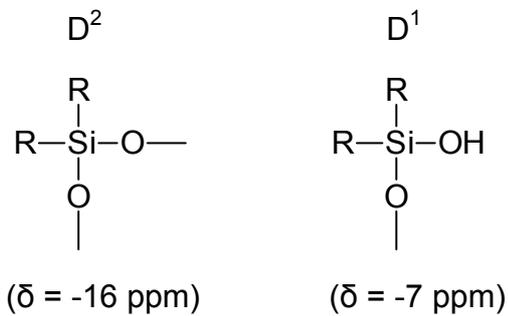
(-75 bis -94)

(-67 bis -82)

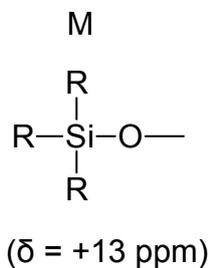
Funktionalität = 3; $R(\text{SiOH})_{3-n}(\text{OSi})_n$ [46]



Funktionalität = 2; $R_2(\text{SiOH})_{2-n}(\text{OSi})_n$ [46]



Funktionalität = 1; $R_3(\text{SiOH})_{1-n}(\text{OSi})_n$ [46]



2.4 Wirkstofffreisetzung von Sol-Gel-Materialien

Silica-Xerogele sind schon häufiger als Trägermaterialien für pharmazeutische Wirkstoffe, Peptide oder Proteine untersucht worden [15,20,23,49-53]. Es besteht die Möglichkeit, das pharmazeutische Molekül auf der Oberfläche der Gelstruktur zu adsorbieren [54-56] oder direkt in-situ in den Gelprozess einzubauen, sodass es in die Gelmatrix eingelagert wird [16,49,57]. Im letzteren

Fall ist die Löslichkeit des Wirkstoffs ein wichtiger Faktor, weil die Beladung dadurch begrenzt wird [49].

Die Einlagerung des Wirkstoffs in die Sol-Gel-Matrix wurde als erstes von UNGER [25] vorgestellt. UNGER hat einen Zusammenhang zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkstofffreisetzung herausgearbeitet. Bei pharmazeutischen Molekülen, die basisch reagieren, lässt sich die Freisetzung eher kontrollieren und verlangsamen, während neutral bzw. sauer reagierende Wirkstoffe deutlich schneller freigesetzt werden.

Darüber hinaus beeinflusst der Anteil an Hydroxyl- und Carbonylgruppen in den pharmazeutischen Molekülen die Wechselwirkung mit dem Gelgerüst und damit die Freisetzungsrates [27]. Bei Molekülen mit reaktiven funktionellen Gruppen (Alkohole oder Phenole) können sich chemische Bindungen an das Gelgerüst ausbilden [58] oder es entstehen Wasserstoffbrückenbindungen wie bei schwachen stickstoffhaltigen Basen (Pyridin) oder Molekülen, die Ketogruppen oder Sauerstoffatome enthalten [49].

Eine weitere Möglichkeit für die Kontrolle der Wirkstofffreisetzung besteht darin, organisch modifizierte Gelmaterialien zu verwenden. Durch die Substitution von Alkoxiden durch organisch substituierte Alkoxide kann eine Veränderung der Eigenschaften des Gelnetzwerkes erreicht werden [16,51,59-61]. Außerdem können wasserlösliche Polymere (Polyethylenglykol) während der Gelbildung hinzugefügt werden, um die Wirkstofffreisetzung zu beeinflussen [62].

Durch die Variation des Trocknungsgrades oder der Partikelgröße wird der Freisetzungsvorgang ebenfalls verändert [15,51]. Des Weiteren sind Xerogele, die mit Wirkstoffen beladen wurden, mit Polyester Copolymeren versetzt worden, um so die Freisetzungsrates zu kontrollieren [63,64].

Die Freisetzungsmechanismen von Wirkstoffen aus Xerogelen sind noch nicht vollständig untersucht. Es gibt verschiedene Annahmen, dass z.B. die Freisetzung von Nifedipin aus gemörserten Xerogel-Partikeln durch Kapillarkanäle verläuft, die mit Lösungsmittel gefüllt sind [20]. Die Freisetzung folgt hier der Wurzel-Zeit Kinetik nach dem Modell von HIGUCHI [65,66]. Eine weitere

Annahme ist die, dass die Freisetzungsrates durch Lösungs- und Diffusionsvorgänge bestimmt wird. So folgt die Wirkstofffreisetzung von Toremifen bei kleineren Xerogel-Partikeln diffusionskontrolliert [9,54], während sie der Kinetik 0. Ordnung gehorcht, wenn monolithische Trägergele vorliegen [51].

2.5 Biokompatibilität von Silicagelen

Bei Biomaterialien wird davon ausgegangen, dass sie keine schädlichen Effekte im Körper auslösen. Sie zeigen keine giftigen, karzinogenen oder entzündlichen Reaktionen und stören nicht das Immunsystem. Biokompatibilität von Materialien beschreibt eine angemessene Wirkung von Biomaterialien sowohl auf die lokale Umgebung als auch auf das gesamte System des Körpers bzw. des Trägers [67].

Silizium ist ein wichtiges Spurenelement im Körper, was vor allem im Bindegewebe, wie Knorpeln aber auch in Knochen zu finden ist [68]. Kristallines Siliziumdioxid hingegen gilt als Zellgift vor allem für Zellen des Immunsystems und es führt zu Körnchenbildung im Gewebe [69,70].

Silicagele, die mit Hilfe des Sol-Gel-Verfahrens synthetisiert wurden, sind demgegenüber biokompatibel und bioaktiv, denn sie bilden chemische Bindungen mit lebendem Gewebe und unterstützen die Knochenbildung [71,72]. Subkutan implantierte reine Silica Xerogele zeigen nach 4 Wochen nur eine sehr geringe Anzahl von entzündeten Zellen in der Umgebung [23,24,60]. Es gibt eine Reihe von Toxizitäts-Untersuchungen sowohl in-vitro als auch in-vivo, die zeigen, dass glasähnliche Silica-Materialien ungiftig und biokompatibel sind [24,73].

Unter Einfluss von Wasser degradieren Silica-Xerogele; durch fortlaufende Hydrolyse reagieren die Siloxanbindungen zu $\text{Si}(\text{OH})_4$ [26]. KORTESUO et. al. [21,53,60] haben für unterschiedliche Silicagel-Materialien die Degradation der Silicagele mittels der spektrofotometrischen Untersuchung von gelöstem $\text{Si}(\text{OH})_4$ als Molybdänblaukomplex bei 820 nm analysiert [74]. Bei Implantaten diffundiert dieses durch das lokale Gewebe, gelangt so in den Blut- oder

Lymphkreislauf und wird dann durch die Nieren im Urin ausgeschieden [75]. Während dieses Vorgangs steigt die Konzentration von Silizium nicht über den physiologischen Grenzwert und es kommt auch zu keiner Akkumulation in bestimmten Organen [21]. Silizium ist somit gefahrlos für den Körper und wird unverändert wieder ausgeschieden. Bei der oralen Verabreichung wird der größte Teil des Trägermaterials unverändert ausgeschieden.

3 Zielsetzung

In der Vergangenheit sind bereits etliche Untersuchungen vorgestellt worden, die kommerziell erhältliche Silicagele als Trägermaterialien für pharmazeutische Wirkstoffe verwenden. Es gibt auch erste Untersuchungen zur in-situ Einlagerung von pharmazeutisch-relevanten Molekülen während des Gelprozesses von Hybridgelen, in die organische Funktionalitäten eingeführt wurden.

In dieser Arbeit sollte dieser Ansatz ausgebaut und eingehender untersucht werden, da bis zu diesem Zeitpunkt lediglich Ergebnisse einfacher alkyl-substituierter Hybridgele vorliegen.

Ziel der Arbeit war es daher, den Einfluss von Baugruppen mit unterschiedlichen organischen Resten auf die Wirkstofffreisetzung aus Hybridgelen zu untersuchen.

Ein wesentlicher Bestandteil dieses Ansatzes ist ein möglicher Templateinfluss des Gastmoleküls, wenn dieses während der Sol-Gel-Synthese präsent ist. Ein solches Maßschneiden von Hohlräumen für die Wirkstoffeinlagerung könnte von entscheidender Bedeutung für die Optimierung der gewünschten Wirkstofffreisetzung sein.

Für die in-situ Einlagerung sollte zunächst ein geeigneter Syntheseweg gefunden werden, damit der Wirkstoff homogen in die Gelmatrix eingelagert werden konnte.

In vorangegangenen Arbeiten sind in erster Linie die Freisetzungsergebnisse beobachtet worden, ohne auf Ursachen und Wechselwirkungen während der Freisetzung näher einzugehen. Die Charakterisierung der Gele und besonders die Betrachtung der Porosität sollten genauere Informationen über den Freisetzungsprozess liefern, um ein besseres Verständnis der Einflüsse der organischen Restmoleküle zu erhalten. Ein weiteres Ziel war die systematische und ausführliche Untersuchung der einzelnen Syntheseparameter auf die Kinetik der Wirkstofffreisetzung.

4 Methoden

4.1 Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy

4.1.1 Grundlagen

Positronen (e^+) sind Antiteilchen von Elektronen (e^-), die die gleiche Masse wie Elektronen besitzen, aber positiv geladen sind. Die Existenz von Positronen ist um 1930 von DIRAC auf der Grundlage von theoretischen Betrachtungen vorhergesagt worden [76,77]. Die Geschichte der Positron Forschung ist ausführlich bei MOGENSEN [78] und RICH [79] dargelegt. Viele Isotope bilden Positronen unter einem β^+ -Zerfall, wobei üblicherweise der β^+ -Zerfall von ^{22}Na in ^{22}Ne ($^{22}\text{Na} \longrightarrow ^{22}\text{Ne} + e^+ + \nu_e + \gamma$) für die Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy (PALS) verwendet wird (Abb. 6).

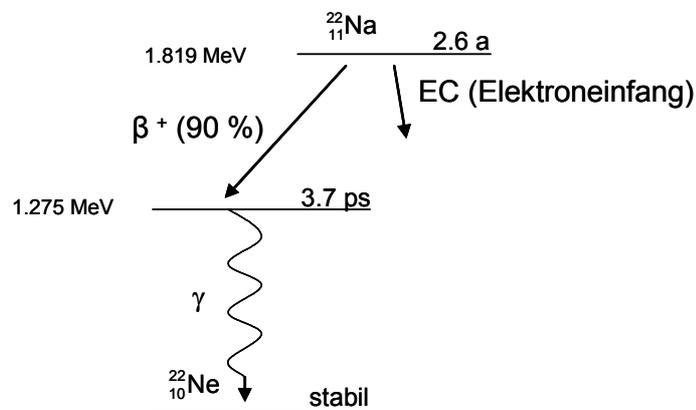


Abb. 6: Radioaktiver Zerfall von ^{22}Na .

Das Isotopenmaterial (z.B. $^{22}\text{NaCl}$) emittiert ein Positron und fast zeitgleich ein Photon mit der Energie von 1.28 MeV, welches häufig als Startquant bezeichnet wird. Die Halbwertszeit von ^{22}Na beträgt 2.6 Jahre und die Rate der

Positronemission hängt von der Aktivität des Materials ab. Eine Strahlungsrate von 10^6 e^+ pro Sekunde ist für das Experiment ausreichend.

Das Positron ist nur im Vakuum stabil, in Materie annihiliert es mit einem Elektron unter Aussendung mehrerer energiereicher Photonen. Die Vernichtung verläuft entweder „frei“ oder über die Bildung eines gebundenen Systems aus einem Elektron und einem Positron, dem so genannten Positronium [80]. Dieses Positronium hat die gleiche Größe wie ein Wasserstoffatom und hat ebenfalls im Grundzustand die Hauptquantenzahl $n = 1$ und die Bahndrehimpulsquantenzahl $l = 0$, besitzt aber nur die Masse von zwei Elektronen. Die Lebenszeit dieses Positroniums ist abhängig vom Positronen- und Elektronenspin. Antiparallele Spins ($S = 0$, singulett) führen zu einem Para-Positronium (p-Ps) mit einer durchschnittlichen Lebenszeit von $\tau_1 = 0.125$ ns, welches mit einer Emission von zwei Photonen in entgegengesetzte Richtungen jeweils mit der Energie von 0.511 MeV zerfällt. Parallele Spins ($S = 1$, triplett) hingegen führen zu einem Ortho-Positronium (o-Ps), welches mit einer Energie zwischen 0-0.511 MeV in drei γ -Quanten zerstrahlt. Die durchschnittliche Lebenszeit des o-Ps ist deutlich größer und beträgt im Vakuum $\tau_4 = 142$ ns (Abb. 7). In Materie können Ortho-Positronium-Teilchen während der relativ langen Lebensdauer mit Elektronen der Umgebung reagieren („Pick-off-Prozess“, „Löschung“ oder „Quenching“) und dann schnell unter der Emission von zwei Photonen zerstrahlen.

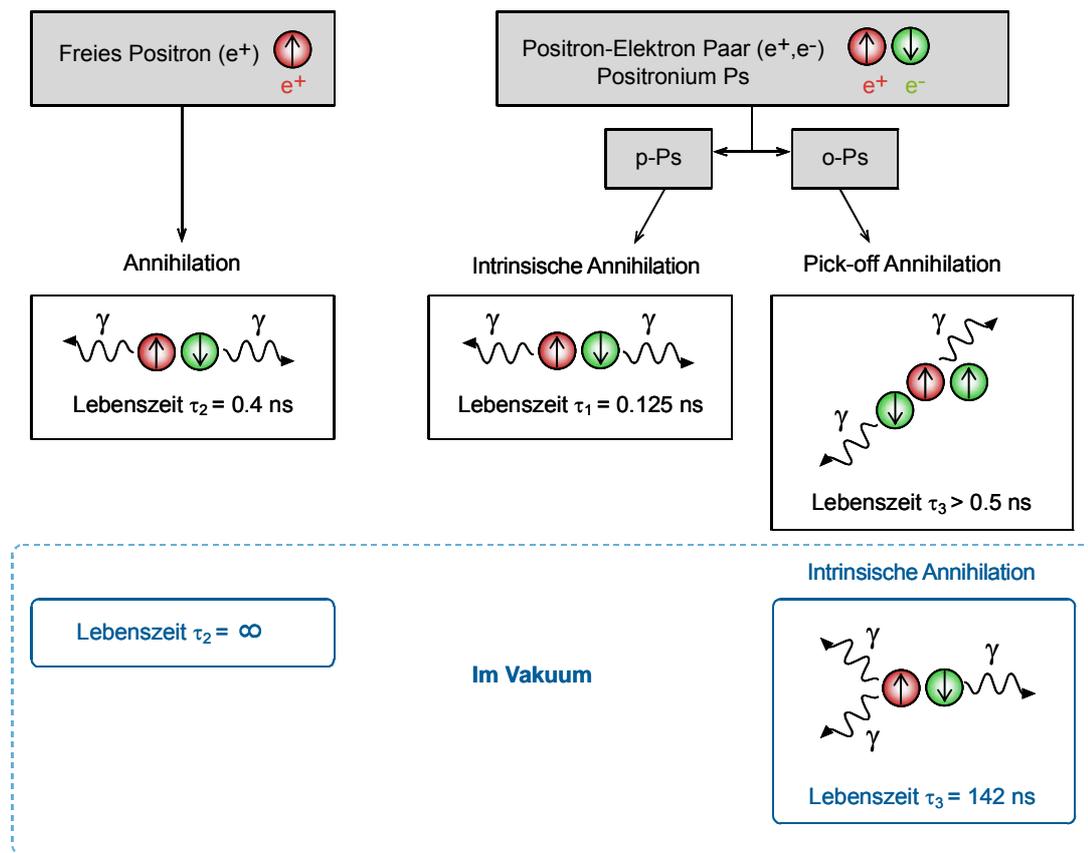


Abb. 7: Zerstrahlungsprozesse der Positronen.

Freie Positronen dringen bis zu einer Tiefe von 10-1000 μm in dichte Materie ein und werden dabei sehr schnell abgebremst (Thermalisierung 1-10 ps). Auf dem Weg durch das Material verlieren die Positronen ihre Energie hauptsächlich durch Ionisation, was zu Elektron-Loch Paaren entlang der Positronbahn führt (s. Abb. 8). Durch die Thermalisierung werden die Positronen auf thermische Energien ($E_{\text{kin}} = 3/2 KT \approx 0.04 \text{ eV}$ bei Raumtemperatur) abgebremst und verhalten sich dann wie geladene Teilchen, die durch Material diffundieren. Die Zeitdauer der Thermalisierung des Positrons ist viel kürzer als die Lebensdauer des Positrons im Festkörper, welche einige 100 ps betragen kann. Ein kleiner Anteil der Positronen reagiert am Ende der Positronspur mit Elektronen zu p-Positronium- oder o-Positronium-Teilchen. Die Bindungsenergie eines Elektrons im Positronium beträgt 6.8 eV, deshalb können Positronen

lediglich mit solchen Elektronen reagieren, die eine geringere Bindungsenergie aufweisen. Da in Molekülen die Bindungsenergien gewöhnlich zwischen 9 und 12 eV betragen, werden die Positronium-Teilchen eher mit den Elektronen der Positronspur gebildet [78]. Positronen, die keine Positronium-Teilchen bilden, diffundieren im Material und zerstrahlen mit Elektronen unter der kollinearen Emission von zwei γ -Quanten der Energie $E_\gamma = 511 \text{ keV}$ und mit einer charakteristischen Lebensdauer τ_2 , der so genannten freien Positron-Lebensdauer (s. Abb. 7). Positronen, die nicht mit dichtem Material frei annihilieren, bilden am Ende der Spur o-Ps oder p-Ps oder werden in Leerstellen gefangen bevor sie zerstrahlen können.

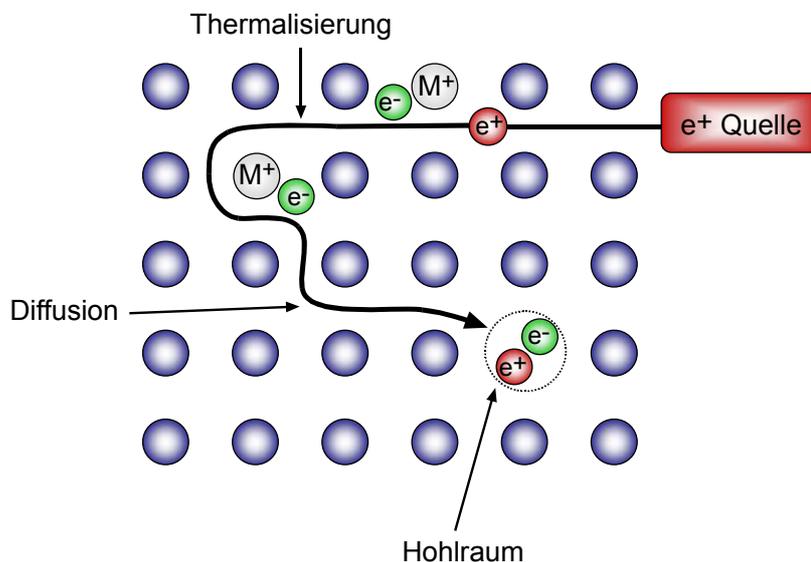


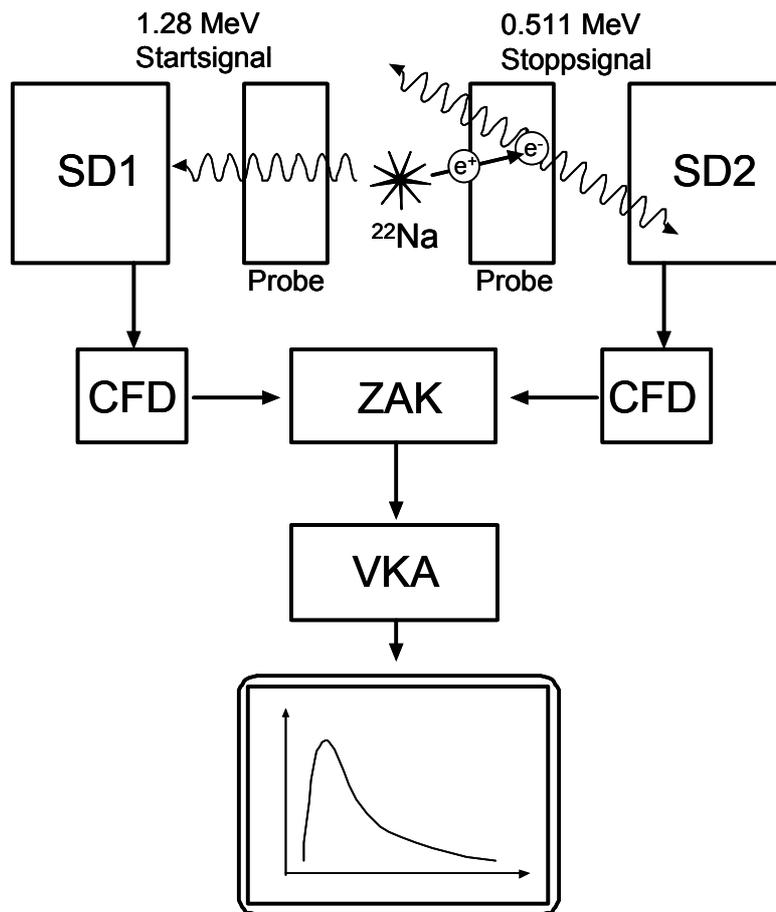
Abb. 8: Weg eines Positrons im Material.

Obwohl das Verhältnis o-Ps zu p-Ps 3:1 ist, finden in dichten Materialien kaum drei γ -Quanten Prozesse statt, wie es im Vakuum der Fall ist [81,82]. O-Ps zerstrahlen fast ausschließlich mit einem Elektron des Materials, welches einen entgegengesetzten Spin aufweist, im „Pick-off“ Zerstrahlungs-Prozess. Die Lebenszeit verkürzt sich so auf 0.5-142 ns. Bevor o-Ps zerstrahlen, lokalisieren sie sich durch die Abstoßung der Elektronen des o-Ps zu den Elektronen der Elektronenhüllen des Materials in freien Hohlräumen. Somit ist die Lebenszeit eine Funktion der Austauschwechselwirkung der o-Ps Elektronen mit den

gebundenen Elektronen des Materials, die die Hohlräume ausbilden. Die Rate der „Pick-off“ Prozesse bzw. die Lebenszeit der Positronen hängt von der Wahrscheinlichkeit der Überlappung von Wellenfunktionen der o-Ps Elektronen und der umgebenden Elektronen ab, ist also eine Funktion der Elektronendichte des Materials und ermöglicht die Korrelation mit der Porengröße. Da Positronen bis zu einer Tiefe von 1000 μm in dichtes Material eindringen, ist PALS eine Methode, die es ermöglicht, Poren zu detektieren, die keinen direkten Zugang zur äußeren Oberfläche des Materials besitzen.

4.1.2 Experimenteller Aufbau

Für PALS wird eine ^{22}Na Quelle mit einer Aktivität von 0.1 bis 0.8 MBq in der Mitte einer Probe positioniert. Die Probendicke sollte auf beiden Seiten so gewählt werden, dass alle Positronen im Material gefangen werden. Sie variiert zwischen weniger als einem Millimeter und mehreren Millimetern. Bei organischen Substanzen ist ein Millimeter ausreichend. Die Probe wird zusammen mit der Quelle zwischen zwei Szintillationszählern, die mit Fotomultipliern verbunden sind, platziert. Einer der beiden detektiert das Startquant (1.28 MeV), der andere das Stoppquant (0-0.511 MeV). Die zeitliche Auflösung der Detektoren liegt bei 240 ps. Die gemessenen Zeitintervalle zwischen den beiden Photonen werden in Amplituden konvertiert, die dann in mehrkanaligen Analysatoren sortiert und gespeichert werden. Die Verteilung der Lebenszeiten der Positronen wird aufgenommen und die absolute Zahl der Signale, typischerweise bis zu einer Millionen, aufgetragen gegen die Zeit ergibt das Lebenszeitspektrum (Abb. 9).



- SD1:** Szintillationsdetektor und Fotomultiplier für das Startsignal 1.28 MeV
- SD2:** Szintillationsdetektor und Fotomultiplier für das Stoppsignal 0.511 MeV
- CFD:** Constant Fraktion Diskriminator
- ZAK:** Zeit-Amplituden Konverter
- VKA:** Vielkanalanalysator

Abb. 9: Einfaches Blockdiagramm des Positronen Lebenszeitspektrometers.

4.1.3 Bestimmung der Porengröße

Positron-Lebenszeiten von bis zu 142 ns sind charakteristisch für poröse Materialien. Lebenszeitspektren bestehen aus mehreren exponentiell abfallenden Komponenten, die sich jeweils einer bestimmten Positroniumspezies

zuordnen lassen. Positronium-Teilchen, die in Leerstellen oder größeren Hohlräumen im Material gefangen sind, führen zu längeren Lebenszeiten [80]. Der exponentielle Abfall der Lebenszeiten lässt sich als die Summe von mehreren abfallenden Exponentialfunktionen in folgender Formel darstellen.

$$N(t) = \sum_{i=1}^k \frac{I_i}{\tau_i} \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right) \quad (6)$$

Mit Hilfe dieser Formel kann man durch eine nicht-lineare Anpassung die durchschnittlichen Lebenszeiten τ_i und deren statistisches Gewicht I_i ermitteln. Für die Analyse wurde das Computerprogramm PFPOSFIT verwendet. Die Ergebnisse der Positron-Lebenszeit Untersuchungen von verschiedenen Materialien sind in Abb. 10 grafisch dargestellt.

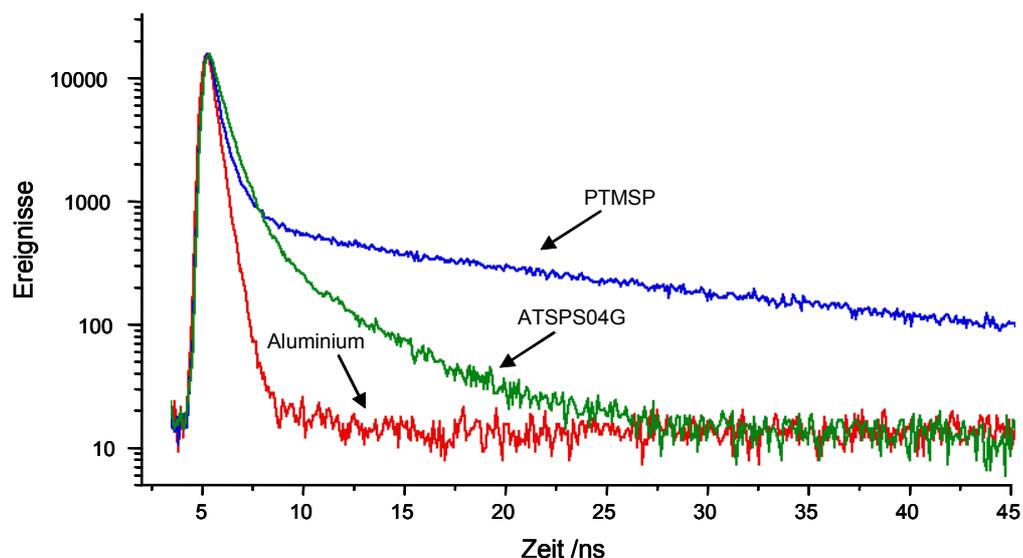


Abb. 10: Ergebnis der Positron-Lebenszeit Untersuchung von unterschiedlichen Materialien im Vergleich.

Poly(1-trimethylsilyl-1-propin) (PTMSP) ist das Polymer mit der z. Zt. höchsten bekannten Permeabilität für Gase, was vermutlich auf das große freie Volumen zurückzuführen ist [83]. Aluminium hingegen zeigt eine sehr geringe Porosität

und ATSPS04G ist eine der Proben, die in der vorliegenden Arbeit näher untersucht wird.

Das PALS-Experiment ist mit Erfolg bei Materialien angewendet worden, die ähnlich sind zu denen, die in der Arbeit analysiert wurden [84-89].

Abb. 11 zeigt die Anpassung eines Lebenszeitspektrums eines Hybridgels (ATSPS04G). In einer halb logarithmischen Darstellung können die unterschiedlichen Lebenszeiten als lineare Anteile mit verschiedenen Steigungen gekennzeichnet werden, wobei die durchschnittliche Lebenszeit τ reziprok zu der Zerfallsrate λ ist. Für die Anpassung wurden in diesem Fall vier Lebenszeit-Komponenten (τ_i) verwendet. Je steiler die Steigung der Gerade ist, desto kürzer ist die durchschnittliche Lebenszeit (τ_i) der spezifischen Komponente. Die rote Kurve zeigt die Summe der abfallenden Exponentialfunktionen.

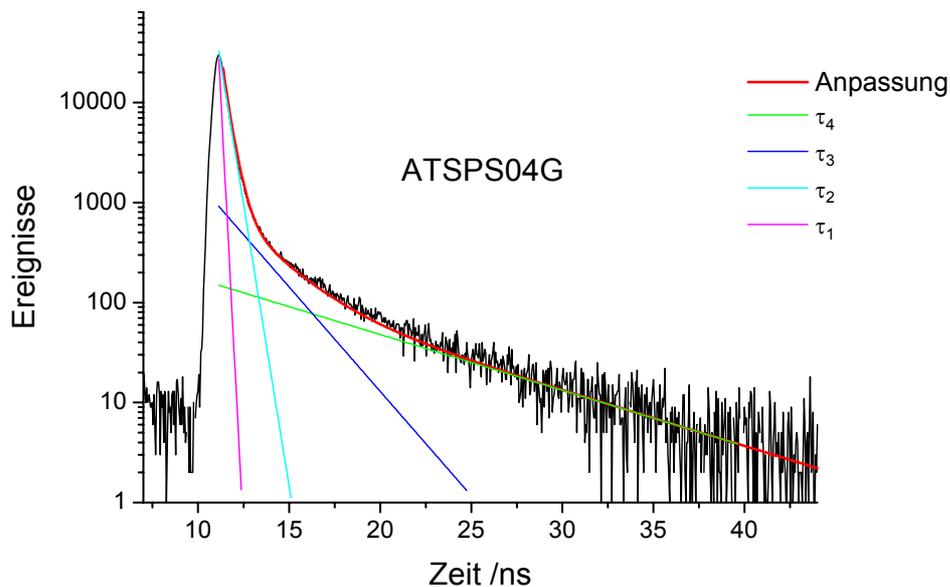


Abb. 11: Grafische Darstellung der Anpassung zur Ermittlung der Lebenszeit-Komponenten.

Ein o-Ps in einer kugelförmigen Pore kann als ein Teilchen in einem sphärischen Potenzialtopf, der endliche und rechtwinklige Potenzialwände aufweist, betrachtet werden. In diesem Potenzialtopf besitzt das Teilchen

bestimmte Quantenzustände. Der Porenradius entspricht dem Radius R des Potenzialtopfes.

Der niedrigste Zustand der Wellenfunktion ψ des Positrons im Kasten entspricht:

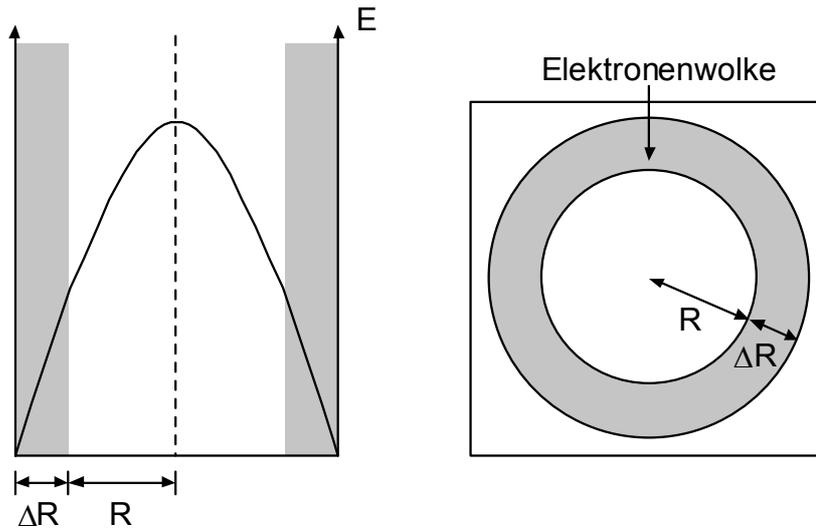
$$\psi = \frac{\sin(Ar)}{r} \quad \text{für } 0 \leq r \leq R \text{ (innerhalb des Kastens),} \quad (7)$$

$$\psi = \frac{\exp(-Kr)}{r} \quad \text{für } r > R \text{ (außerhalb des Kastens),} \quad (8)$$

wobei A und K die Wellenzahlen sind, die bei NAKANISHI [90] näher beschrieben sind. Die Zerfallsrate des o-Ps ist gleich der Zerfallsrate λ_{Ma} im Material multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit, das Positron außerhalb des Kastens anzutreffen. Die Wahrscheinlichkeit lässt sich über folgendes Integral bestimmen:

$$\int_R^{\infty} |\psi(r)|^2 \cdot r^2 dr. \quad (9)$$

Um diese recht komplexe Berechnung zu vereinfachen, hat TAO [91] ein Modell vorgeschlagen, welches auf einem rechteckigen, unendlichen Potenzialtopf basiert. Da in einem unendlichen Potenzialtopf die Wellenfunktion keine Erweiterung außerhalb der Grenzen aufweist, führt Tao eine Verbreiterung des Topfes ein, um das Eindringen des Positrons in das Material beschreiben zu können. Die Verbreiterung des Potenzialtopfes ist definiert als eine Elektronenschicht der Stärke ΔR (s. Abb. 12) [91].



R : Radius des Potenzialtopfes (= Radius der Pore)

ΔR : Breite der Elektronenschicht an der Wand des Topfes

Abb. 12: Überlappung der Wellenfunktionen in einem rechteckigen Potenzialtopf mit unendlich hohen Potenzialwänden und einer Elektronenschicht der Stärke ΔR .

Um die Überlappung der Wellenfunktionen mit dieser Elektronenschicht zu beschreiben, wird die Integration in den Grenzen von R bis $R + \Delta R$ durchgeführt. Es reagieren lediglich die Elektronen dieser Schicht mit den Positronen der o-Ps. Die Lösungsrate (Pick-off) λ_{Po} lässt sich durch das Produkt der Zerfallsrate im Material λ_{Ma} und der Wahrscheinlichkeit p , das Positron in der Schicht anzutreffen, berechnen.

$$\lambda_{Po} = \lambda_{Ma} \cdot p \quad (10)$$

Die Wahrscheinlichkeit p , dass sich das Ps in der Schicht zwischen R und $R + \Delta R$ aufhält ist:

$$p = 1 - \frac{\int_0^R |\psi(r)|^2 r^2 dr}{\int_0^{R+\Delta R} |\psi(r)|^2 r^2 dr} \quad (11)$$

Die Wellenfunktionen für ein Teilchen in einem sphärischen Potenzialtopf sind Bessel Funktionen $j_l(r)$ und im niedrigsten Zustand entspricht diese:

$$j_0(r) = \frac{\sin(Ar)}{r}. \quad (12)$$

Der Wert A wird erhalten, wenn in Betracht gezogen wird, dass die Wellenfunktion für das o-PS nicht über den Potenzialtopf hinaus reicht, was bedeutet, dass sie null ist an der Stelle $r = R + \Delta R$. Dies gilt dann, wenn $Ar = \pi$ ist und mit $r = R + \Delta R$ folgt:

$$A = \frac{\pi}{R + \Delta R}. \quad (13)$$

Die Wellenfunktion lautet damit:

$$\psi(r) = \frac{\sin\left(\frac{\pi \cdot r}{R + \Delta R}\right)}{r}. \quad (14)$$

Daraus errechnet sich folgende Lösungs- bzw. Pick-off- Rate:

$$\lambda_{Po} = \lambda_{Ma} \left(1 - \frac{\int_0^R \sin^2\left(\frac{\pi \cdot r}{R + \Delta R}\right) dr}{\int_0^{R+\Delta R} \sin^2\left(\frac{\pi \cdot r}{R + \Delta R}\right) dr} \right). \quad (15)$$

Da für das Integral Folgendes gilt:

$$\int \sin^2(x) dx = \frac{1}{2}x - \frac{1}{4}\sin(2x), \quad (16)$$

wird als Lösung die bekannte TAO-ELDRUP Gleichung erhalten [91,92]:

$$\lambda_{Po} = \frac{1}{\tau_{Po}} = \lambda_{Ma} \left(1 - \frac{R}{R + \Delta R} + \frac{1}{2\pi} \sin \frac{2\pi R}{R + \Delta R} \right). \quad (17)$$

Für kleine Hohlräume und Poren werden keine weiteren Beiträge berücksichtigt, und die tatsächliche Zerstrahlungsrate $\lambda(R)$ entspricht in guter Näherung λ_{Po} . Es wird angenommen, dass λ_{Ma} der gemittelten Spin-Zerfallsrate $\lambda_{Ma} = 2 \text{ ns}^{-1}$ entspricht. Die Stärke der Elektronenschicht ist eine von ELDRUP et al. [92] empirisch ermittelte Größe, die häufig Verwendung findet [93,94] und mit $\Delta R = 0.1656 \text{ nm}$ angepasst wird (s. Abb. 13). Mit der Annahme, dass es sich um sphärische Poren handelt, kann mit Hilfe der TAO-ELDRUP Gleichung (s. Gl. (17)) somit eine Beziehung zwischen der Positron-Lebenszeit und den Radien dieser Hohlräume aufgestellt werden.

Darüber hinaus kann das freie Volumen nach folgender Beziehung bestimmt werden:

$$V = \frac{4}{3} \pi R^3. \quad (18)$$

In Abb. 13 ist die Korrelation bekannter Porenvolumina von Zeolithen und molekularen Festkörpern mit der untersuchten Positron-Lebenszeit aufgeführt. Die durchgezogene Linie beschreibt die Anpassung durch die TAO-ELDRUP Beziehung, wenn für die Dicke der Elektronenschicht ΔR der Wert 0.1656 nm verwendet wird.

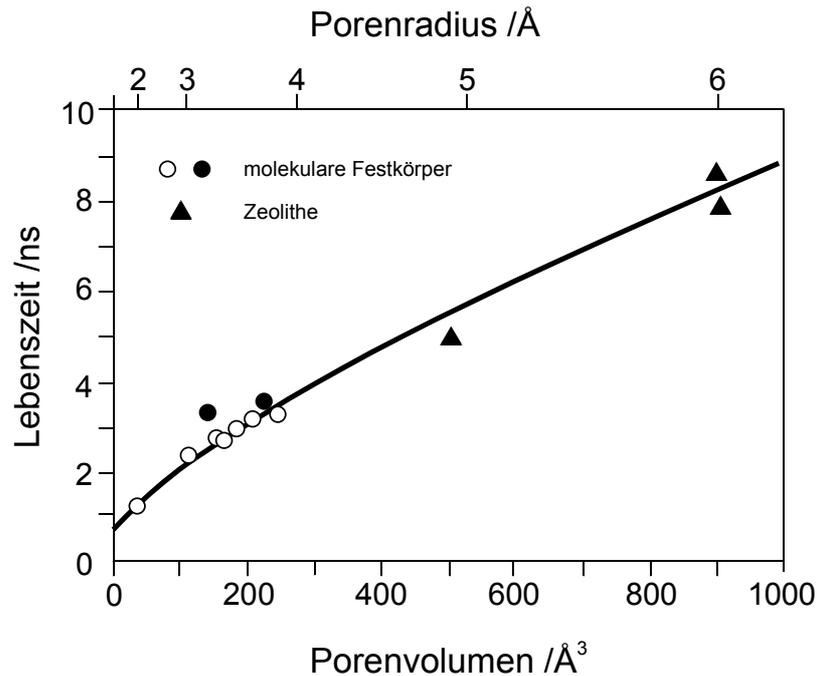


Abb. 13: Korrelation der Positron-Lebenszeiten und der Porenradien bzw. der freien Volumina, die mit Hilfe der TAO-ELDRUP Gleichung für molekulare Festkörper [92] und Zeolithe [95] errechnet wurden.

4.2 Theoretische Grundlagen der Adsorption

Adsorption tritt bei Wechselwirkungen zwischen fester Phase und Molekülen der fluiden Phase (Gas oder Flüssigkeit) auf. Die feste Phase (z.B. das poröse Material) wird hierbei als *Adsorbens* bezeichnet und die Substanz, die als fluide Phase verwendet wird (z.B. das Gas), ist das *Adsorptiv*. Das *Adsorbat* ist schließlich das Gas im adsorbierten Zustand.

Es gibt zwei Kräfte, die für die Wechselwirkungen verantwortlich sind, zum einen die physikalische Adsorption (Physisorption) und zum anderen die chemische Adsorption (Chemisorption).

Bei der Chemisorption geht das adsorbierende Molekül mit dem Adsorbat eine chemische Bindung ein, wodurch es seine Identität verliert. Aus diesem Grund ist der Prozess in den meisten Fällen irreversibel. Die Bindungsenergie ist

ähnlich groß wie bei vergleichbaren chemischen Reaktionen und es bildet sich lediglich eine Monoschicht aus [96].

Im Gegensatz dazu ist bei der Physisorption das Adsorbat nur schwach durch Dipol- oder VAN DER WAALS-Kräfte an das Adsorbens gebunden. Der Vorgang ist reversibel, sodass das adsorbierende Molekül seine Identität behält. Die Reaktion verläuft grundsätzlich exotherm und bei hohen relativen Drücken bildet sich eine Multischicht aus.

Der Adsorption steht die Desorption gegenüber, wodurch nur die Richtung, aus der der Gleichgewichtszustand erreicht wird, angegeben wird. Die Darstellung zwischen der Menge adsorbierten Gases und dem Druck im Gleichgewicht bei konstanter Temperatur wird als Adsorptionsisotherme bezeichnet.

4.2.1 Definitionen zur Porosität

In den unterschiedlichen Substanzen können unterschiedliche Arten von Poren existieren, die in der folgenden Abbildung hypothetisch von ROUQUEROL [97,98] definiert werden.

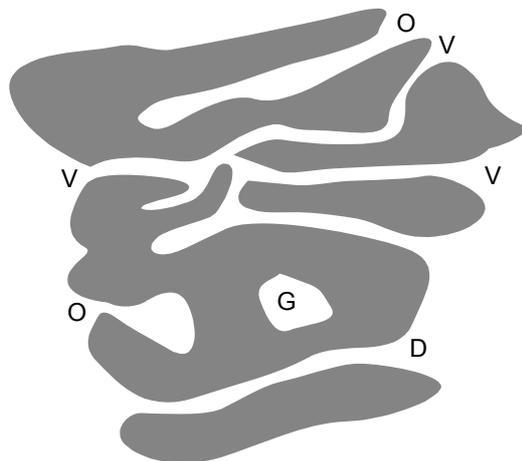


Abb. 14: Partikel mit unterschiedlichen Porentypen: geschlossene Poren (closed pores) (G); einseitig offene Poren (blind pores or dead-end pores) (O); verbundene Poren (interconnected pores) (V); eindimensional durchgängige Poren (through pores) (D).

Porosität wird im Allgemeinen definiert als das Verhältnis des Volumens der Poren und Hohlräume zum Volumen, welches der Festkörper einnimmt. Für

gewöhnlich wird das Porenvolumen als das Volumen der offenen Poren, also der Poren, die einen Zugang zur äußeren Oberfläche haben, betrachtet. Je nach Analysemethode wird aber auch häufig das Volumen der geschlossenen Poren mit einbezogen.

Als Porengröße wird immer die Porenbreite angegeben, z.B. der Abstand zwischen zwei gegenüberliegenden Porenwänden. Es ist jedoch offensichtlich, dass eine genaue Angabe immer nur dann von Nutzen ist, wenn die genaue Form der Pore bekannt ist, was bei ungeordneten Materialien nur selten der Fall ist. Zur Vereinfachung wird häufig davon ausgegangen, dass eine zylindrische Porenstruktur vorliegt, was aber nicht immer die genaue Darstellung der Form trifft. Einige Materialien zeigen eher schlitzförmige Poren oder bilden Hohlräume zwischen runden, dicht gepackten Partikeln.

Die Klassifikation bezüglich der Porengröße wurde von der IUPAC vorgeschlagen und ist allgemein anerkannt (s. Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung der Porengröße nach der IUPAC Klassifikation [99,100].

	Porendurchmesser
Mikroporen	< 2 nm
Mesoporen	2-50 nm
Makroporen	> 50 nm

4.2.2 Typen von Adsorptionsisothermen

Die Menge an Gas n_a , welches von der Masse m_s an Festkörper adsorbiert wird, ist abhängig von der Temperatur T , von dem Gleichgewichtsdruck p und von der Natur des Gas-Festkörper Systems. Gleichung (19) beschreibt diesen Zusammenhang.

$$\frac{n_a}{m_s} = f(p, T, \text{System}) \quad (19)$$

Für ein gegebenes Gas, welches auf einen bestimmten Festkörper bei konstanter Temperatur adsorbiert wird, gilt dann:

$$\frac{n_a}{m_s} = f(p)_T. \quad (20)$$

und wenn die Temperatur des Gases unterhalb seiner kritischen Temperatur liegt, kann der Druck durch den jeweiligen Relativdruck ersetzt werden:

$$\frac{n_a}{m_s} = f\left(\frac{p}{p^0}\right)_T. \quad (21)$$

p^0 steht für den Sättigungsdruck des Adsorptivs bei der Temperatur T . Gleichung (20) beschreibt die Adsorptionsisotherme, die eine Beziehung zwischen der Menge an adsorbiertem Gas pro Masse an Feststoff und dem Gleichgewichtsdruck darstellt (Abb. 15).

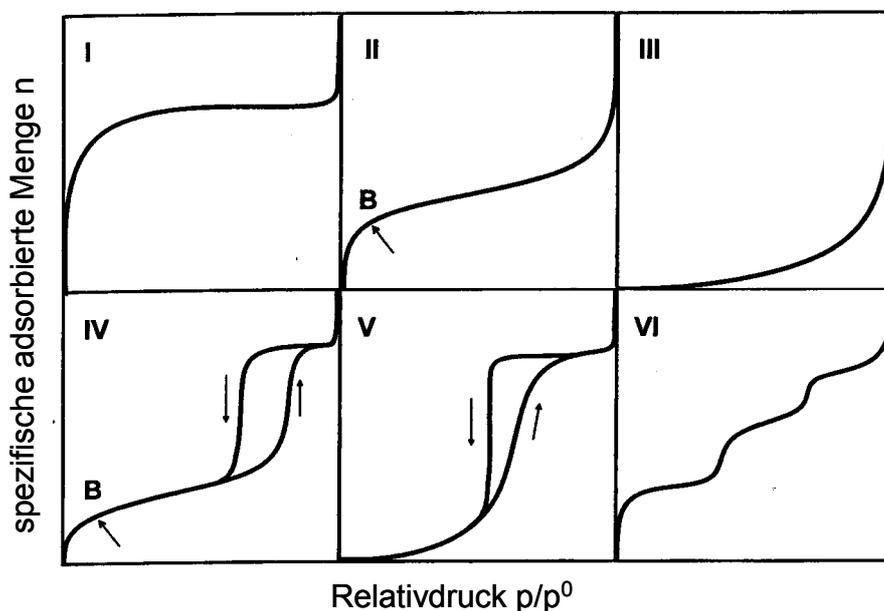


Abb. 15: Sechs Haupttypen der Gasadsorptionsisothermen nach IUPAC Klassifizierung.

Ein Großteil der Isothermen, die durch physikalische Adsorption erhalten werden, lässt sich in sechs unterschiedliche Formen einteilen. Die Einteilung in

zunächst fünf unterschiedliche Typen erfolgte nach S. BRUNAUER, L.S. DEMING, W.S. DEMING und E. TELLER als die BDDT Klassifikation [101]. Sie wird häufig auch einfach als BRUNAUER Einteilung bezeichnet [102] und ist später auf sechs Typen erweitert worden, welche dann von der IUPAC angenommen worden ist [99].

Typ I ist charakteristisch für mikroporöse Materialien. Bei geringem relativem Druck steigt die Kurve stark an, was auf eine große Adsorbens-Adsorbat Wechselwirkung, die bei Mikroporen von molekularer Größe vorliegt, hindeutet. Anschließend bildet sich ein Plateau aus und bei maximalem relativem Druck ($p/p^0 = 1$) ist eine endliche spezifische Menge adsorbiert worden. Wenn die Porengröße abnimmt, dann führt das sowohl zu einem Anstieg der Adsorptionsenergie als auch zu einer Abnahme des relativen Drucks, bei dem die Mikroporen gefüllt werden. Je kleiner die äußere Oberfläche des Materials ist, desto horizontaler verläuft das Plateau. Darüber hinaus deutet eine geringe Breite des Druckbereichs, in dem das Plateau erreicht wird, auf eine kleine Porenverteilung hin.

Typ II beschreibt die Adsorption von unporösen bzw. makroporösen Materialien. Es findet zunächst eine monomolekulare Adsorption bis zum Punkt **B** statt, sodass sich eine monomolekulare Schicht (Monolayer) ausbildet. Danach steigt die Stärke der Adsorptionsschicht durch die Ausbildung von mehreren molekularen Schichten (Multilayer) stufenweise an, bis der Gleichgewichtsdruck so groß ist wie der Sättigungsdruck.

Typ III und **Typ V** treten recht selten in reiner Form auf. Der konvexe Verlauf der Isothermen in Bezug auf die p/p^0 -Achse deutet auf sehr geringe Adsorbens-Adsorbat Wechselwirkungen hin. Die Hystereseschleife bei **Typ V** entsteht durch den Mechanismus der Füllung und Leerung von größeren Poren.

Die **Typ IV** Isotherme zeigt bei kleineren relativen Drücken einen ähnlichen Verlauf wie die **Typ II** Isotherme, pendelt sich aber bei hohen relativen Drücken in der Regel auf einem Plateau ein, bevor es zur Kondensation des Gases kommt. Typisch für die **Typ IV** Isotherme ist die Hystereseschleife, die durch Kapillarkondensation entsteht und auf mesoporöse Strukturen hinweist. Die **Typ IV** Isotherme tritt häufig auf, variiert aber in der Form aufgrund von

unterschiedlichen Eigenschaften des untersuchten Materials. Außer bei **Typ I** zeigen unporöse Substanzen einen reversiblen Verlauf der Isotherme in der Adsorption und Desorption.

Die **Typ VI** Isotherme ist ebenfalls relativ selten und mit einer stufenweisen Ausbildung von Adsorptionsschichten auf einer gleichmäßigen Oberfläche verbunden.

Diese Einteilung ist in jedem Fall eine starke Vereinfachung der vorkommenden Isothermen, weshalb ROUQUEROL et al. [98] auch einige Typen noch weiter unterteilt. Auf diese weitere Einteilung wird hier nicht eingegangen.

5 Kontrollierte Freisetzung und Freisetzungsmechanismen

In einem Wirkstofffreisetzungssystem für kontrollierte Freisetzung ist die aktive Substanz (Arzneistoff, Pestizid oder biologisch aktive Substanz) grundsätzlich in ein Trägermaterial eingelagert. Die Abgabe des Wirkstoffs ist abhängig von der Beschaffenheit und den Eigenschaften des Trägermaterials. Mit Hilfe der kontrollierten Freisetzung ist es möglich, den Wirkstoff langsam und gleichmäßig über einen großen Zeitraum abzugeben. Die Grundlagen der kontrollierten Wirkstofffreisetzung sind schon seit längerem bekannt [103], die ersten Freisetzungformulierungen sind ab 1950 von der Agrarindustrie für die Abgabe von Düngemitteln entwickelt worden [104]. In den Jahren nach 1960 sind diese Fortschritte dann auf den pharmazeutischen Zweig übertragen und fortgesetzt worden [65,66].

Mit den konventionellen Dosierungsformen, wie sie früher Verwendung fanden, besteht nicht die Möglichkeit, die Konzentration des Wirkstoffs im Plasma in einem bestimmten, therapeutisch effektiven Bereich zu halten (s. Abb. 16). Die Konzentration steigt schnell bis auf ein Maximum an, welches oft schon im toxischen Bereich liegt, und fällt dann ebenfalls schnell wieder auf ein Minimum zurück. Deshalb muss eine häufige Verabreichung des Wirkstoffs vorgenommen werden, um möglichst lange im gewünschten Bereich der therapeutisch wirksamen Konzentration zu verbleiben. Mit Hilfe der kontrollierten Freisetzung wird das Intervall zwischen den einzelnen Verabreichungen vergrößert und es kommt seltener zu schädlichen Nebenwirkungen durch zu hohe Konzentrationen im Blutplasma.

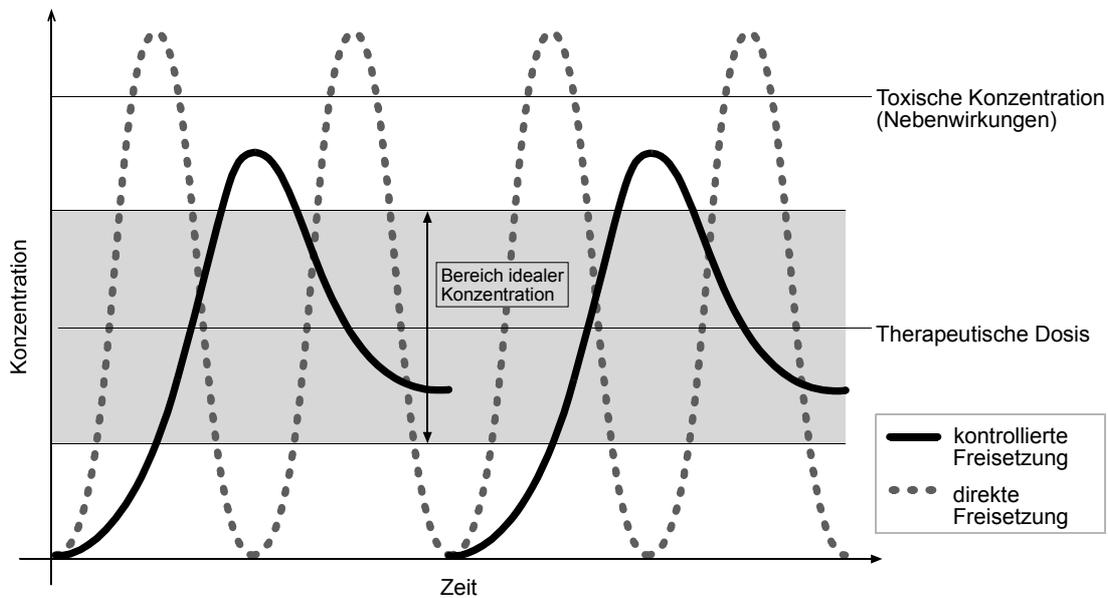


Abb. 16: Konzentrationsniveau des Wirkstoffs im Körper. Vergleich von direkter Verabreichung und kontrollierter Freisetzung.

Die Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen kann durch unterschiedliche Dosierungsformen und Mechanismen erreicht werden [105,106].

Zum einen kann die Abgabe durch eine Membran, die als Schicht bzw. Überzug um den Arzneistoff gelegt ist, erreicht werden, wobei der Wirkstoff in kristalliner Form oder in ein Granulat eingebettet vorliegt und durch die Membran diffundiert. Die Beschaffenheit der Membran ist bestimmend für die Freisetzungskinetik [107,108]. Darüber hinaus kann der Wirkstoff in eine Matrix (z.B. unverdauliche Fette, lipophile Polymere) als Trägermaterial eingelagert sein. Das Trägermaterial kann in Tablettenform oder in kleinen Partikeln vorliegen. Die Freisetzungskinetik wird durch das Matrixmaterial bestimmt, es kann porös sein, sich auflösen oder bei der Verabreichung degradieren bzw. erodieren [109]. Hydrokolloide, die aus stark quellenden Materialien wie z.B. Cellulose Derivaten bestehen, finden ebenfalls als Arzneistoffträger Verwendung. Die Freisetzung kann des Weiteren durch osmotische Systeme oder einen Ionenaustausch kontrolliert werden.

5.1 Diffusionskontrollierte Freisetzungssysteme

Diffusionskontrollierte Freisetzungssysteme lassen sich in Reservoir-Systeme und monolithische Matrixsysteme einteilen. In den Reservoir-Systemen befindet sich der pharmazeutische Wirkstoff in einem Kern umgeben von einer polymeren Membran [110]. Sie ermöglichen eine konstante Freisetzung über einen relativ langen Zeitraum.

Bei den Matrixsystemen hingegen ist der Arzneistoff gleichmäßig im Trägermaterial verteilt [111]. In beiden Fällen wird die Freisetzungsrates von der Diffusion des Wirkstoffs durch das Polymergerüst bzw. durch die Poren des Polymers oder durch die polymere Membran bestimmt [112].

In den monolithischen Freisetzungssystemen ist der Wirkstoff entweder im Festkörper gelöst oder homogen dispers verteilt. Es werden mehrere Kategorien unterschieden, wobei für jede ein kinetisches Modell der Freisetzung vorliegt, welche auf der Gleichung für die Ficksche Diffusion [113] basieren. Mit Hilfe dieser Modelle kann eine Vorhersage über die Freisetzungsrates für die ersten 40 % gemacht werden. Grundsätzlich wird verlangt, dass die Prüfung auf Wirkstofffreigabe unter Sink-Bedingungen durchgeführt wird, d.h., die Konzentration des Wirkstoffes sollte bis zum Ende der Prüfung 10 % der Sättigungskonzentration nicht übersteigen. Es handelt sich also um eine Freisetzung unter Nicht-Gleichgewichtsbedingungen.

Für scheibenförmige Matrixsysteme kann der Freisetzungsprozess durch folgende zwei Beziehungen, die auf HIGUCHI [65,66,114,115] zurückgehen und eine \sqrt{t} -Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge zeigen, angenähert werden. In Gleichung (22) ist der einfachste Fall beschrieben. Der pharmazeutische Wirkstoff ist in der porösen Polymermatrix gelöst und wird über Poren, die mit Wasser gefüllt sind, freigesetzt (Lösungsmatrix). Im zweiten Fall ist der Arzneistoff dispers in der porösen Matrix verteilt (d.h. die Beladung des Gerüsts liegt über der Löslichkeit des Wirkstoffs) und die Freisetzung erfolgt ebenfalls über Poren, die mit Wasser gefüllt sind (Suspensionsmatrix, s. Gl. (23)) [114].

$$\text{Lösungsmatrix} \quad Q = 2 \cdot A \cdot c_Q \cdot \sqrt{\frac{D_w \cdot \varepsilon \cdot t}{\tau \cdot \pi}} \quad (22)$$

$$\text{Suspensionsmatrix} \quad Q = A \cdot \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} \cdot c_{sw} \cdot (2 \cdot c_Q - c_{sw})} \cdot t \quad (23)$$

mit

- Q = freigesetzte Arzneistoffmenge zum Zeitpunkt t
- A = Freisetzungsoberfläche
- D = konzentrationsunabhängiger Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Polymer
- D_w = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Lösungsmedium
- c_Q = anfängliche Arzneistoffkonzentration
- c_{sw} = Löslichkeit des Arzneistoffs im Lösungsmedium
- ε = Porosität
- τ = Gewundenheit

Die Porosität ε ist das Verhältnis des Volumens der Hohlräume und offenen Poren zu dem Volumen, welches vom Festkörper ausgefüllt wird.

Die Gewundenheit τ ist das Verhältnis der effektiven Fließlänge eines Fluidteilchens zur zurückgelegten Tiefe im Gelgerüst. Dieser Wert ist stets größer als 1, weil die Fluidteilchen um die Fasern herum einen größeren Weg zurücklegen als die reine Wegkomponente in Richtung des integralen Flusses.

Erweitert wurde dieses Modell von PAUL und MCSPADDEN [116] und später durch die Modelle von ROSEMAN und HIGUCHI [117,118].

5.2 Lösungsmedium-aktivierte Freisetzungssysteme

In diesen Systemen ist der aktive Wirkstoff im Polymergerüst eingeschlossen und kann im Allgemeinen nicht durch die Matrix diffundieren. Die Durchdringung

des Polymers durch das Lösungsmedium startet und kontrolliert die Freisetzung dieser Materialien [111,119]. Es können zwei Typen von Freisetzung unterschieden werden. Zum einen kann das externe Lösungsmedium die Matrix aufquellen, sodass der Wirkstoff durch das Gerüst transportiert werden kann, zum anderen gibt es die Möglichkeit, dass das eindringende Medium einen osmotischen Druck generiert.

Die osmotischen Systeme bestehen aus einem Wirkstoffkern, der von einer semipermeablen Membran umgeben ist. Das externe Medium Wasser kann mit einer konstanten Rate durch die Membran eindringen und dann den Wirkstoff durch eine kleine Öffnung in der Membran heraustransportieren [119].

5.3 Biologisch abbaubare Freisetzungssysteme

Bei diesen Systemen beruht der Freisetzungsmechanismus auf chemischen Reaktionen. Das Freisetzungsmedium oder Enzyme, die in diesem Medium enthalten sind, führen zu einem Abbau der Polymerstruktur, in die der Wirkstoff eingelagert ist. Der Wirkstoff kann auch kovalent an das Polymergerüst gebunden sein, wobei diese Bindung dann durch ein Einwirken der Enzyme gelöst wird. Der Abbau der Polymerstruktur wird durch unterschiedliche Reaktionen wie z.B. Hydrolyse, Protonierung von Seitenketten oder Ionisation hervorgerufen.

5.4 Empirisches Modell zur Beschreibung der Freisetzung

Um die Untersuchung der Freisetzungskinetik von unterschiedlichen polymeren Trägermaterialien verschiedener geometrischer Form zu vereinfachen, ist folgende exponentielle Gleichung von PEPPAS und KORSEMEYER entwickelt worden [120-122]. Mit Hilfe dieses Ausdrucks lässt sich die anteilige Freisetzung des Wirkstoffs in Abhängigkeit von der Zeit beschreiben:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n, \quad (24)$$

mit

M_t = freigesetzte Arzneistoffmenge zum Zeitpunkt t

M_∞ = gesamte Arzneistoffmenge

M_t/M_∞ = Anteil an gelöstem Wirkstoff bezogen auf Gesamtmenge

k = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante

t = Zeit

n = dimensionsloser Exponent (Diffusionsexponent),
charakteristisch für den Mechanismus der Freisetzung.

Die Formel beschreibt das Lösungs- und Freisetzungsverhalten von polymeren Trägermaterialien für die kontrollierte Freisetzung.

Die Beziehung gilt nur dann, wenn kein ausgeprägter Burst-Effekt bei der Wirkstofffreisetzung auftritt, d.h. keine anfängliche Abgabe von leicht löslichem Wirkstoff von der Oberfläche des Trägermaterials stattfindet. Für diesen Fall erweitert LINDNER [123] die Gleichung um den Parameter b (y-Achsenabschnitt):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n + b. \quad (25)$$

PEPPAS [122] zeigt, dass die Gleichung für die Freisetzung unabhängig von ihrem Mechanismus für verschiedene Geometrien von Trägermaterialien gilt, wie z.B. Scheiben, Zylinder, Tabletten und Kugeln.

Zunächst wird ein erster Grenzfall der Freisetzung entwickelt.

Die Gleichung für die ausschließlich diffusions-kontrollierte Freisetzung von dünnen Polymerschichten lautet:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{Dt}{\pi l^2} \right]^{\frac{1}{2}} = k_1 \sqrt{t}, \quad (26)$$

mit

$D =$ Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs (konstant)

$l =$ Stärke der Polymerschicht

Diese Näherung besitzt für die ersten 60 % ($M_t/M_\infty \leq 0,6$) der Freisetzung Gültigkeit. Darauf aufbauend wird eine semi-empirische Gleichung für dünne Scheiben der polymeren Trägersubstanz entwickelt. Im zweiten Grenzfall der Freisetzung liegt eine Kinetik 0. Ordnung vor, welche sich mit Hilfe der folgenden einfachen Gleichung beschreiben lässt:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_2 t. \quad (27)$$

In vielen Freisetzungsvorgängen liegt die Wirkstoffabgabe zwischen diesen beiden Grenzfällen, d.h., sie kann durch einen Fickschen und einen Nicht-Fickschen Transportmechanismus beschrieben werden. Dies führt durch Addition der beiden Anteile zu dem folgenden einfachen Ausdruck:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 \sqrt{t} + k_2 t. \quad (28)$$

Als allgemeine Gleichung folgt daraus:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n, \quad (29)$$

wobei k eine Konstante ist, die die Eigenschaften des makromolekularen Netzwerkes und des pharmazeutischen Moleküls beschreibt und n der Diffusionsexponent ist.

In Abb. 17 und Abb. 18 sind die Auswirkungen der Parameter n und k auf das Freisetzungsprofil grafisch dargestellt.

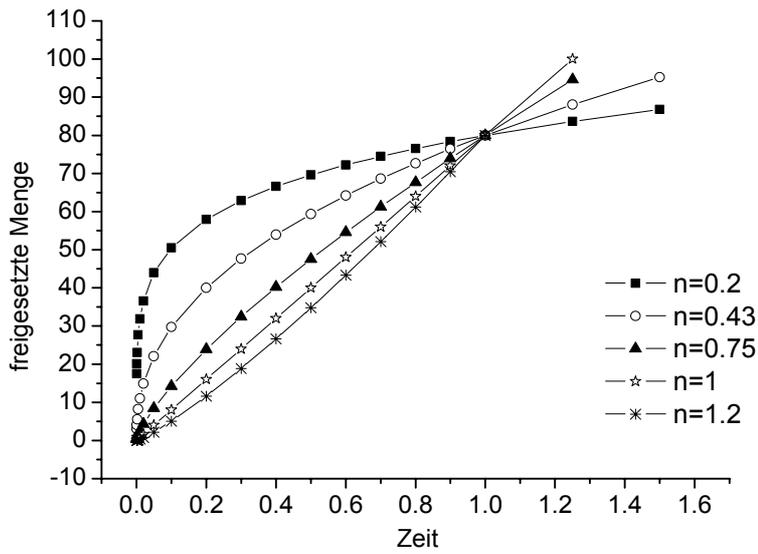


Abb. 17: Prozentuale Freisetzung aufgetragen gegen die Zeit mit unterschiedlichen Werten für n bei einem konstanten Wert für $k = 0.8$.

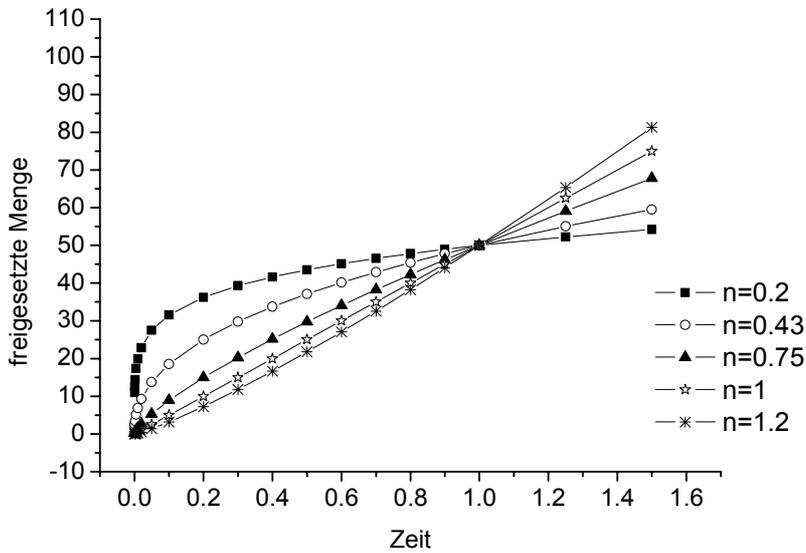


Abb. 18: Prozentuale Freisetzung aufgetragen gegen die Zeit mit unterschiedlichen Werten für n bei einem konstanten Wert für $k = 0.5$.

Diese empirische Gleichung sollte nur für dünne Filme und die ersten 60 % der Freisetzung Anwendung finden. Darüber hinaus gilt sie nur unter der Annahme, dass die Diffusion eindimensional verläuft und ideale Sink-Bedingungen

vorliegen. In der Praxis aber wird die Gleichung auch auf Systeme mit unterschiedlichen Geometrien angewendet, bei denen die eindimensionale Diffusion nicht angenommen werden kann [16,59,115,120] und auch keine idealen Sink-Bedingungen gegeben sind.

Die allgemeine Form von Gleichung (24) hat laut PEPPAS auch Gültigkeit für nicht-planare Systeme, wobei zu beachten ist, dass nicht nur die Konstante k , sondern auch der Diffusionsexponent abhängig von der Geometrie ist.

Die Beziehung zwischen dem Diffusionsexponenten und dem Freisetzungsmechanismus in Abhängigkeit von der Geometrie des Materials ist in Tab. 2 dargelegt.

Tab. 2: Freisetzungsexponenten, Mechanismen und Kinetiken der Freisetzung aus Trägermaterialien unterschiedlicher Geometrie mit und ohne Quellung.

Diffusionsexponent n			Freisetzungsmechanismus	Zeitabhängigkeit der Freisetzungsrates (dM_t/dt)
Freisetzungssystem ohne Quellung				
Fläche	Zylinder	Sphärische Partikel		
		<0.43	große Partikelgrößenverteilung im porösen Material	
0.5	0.45	0.43	Ficksche Diffusion (Case I)	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 1.0$	$0.43 < n < 1.0$	Anomal, Nicht-Ficksche Diffusion	t^{n-1}
1.0	1.0	1.0	Kinetik 0. Ordnung (Case II)	t^0
Freisetzungssystem mit Quellung				
0.5	0.45	0.43	Ficksche Diffusion (Case I)	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	anomal Nicht-Ficksche Diffusion	t^{n-1}
1.0	0.89	0.85	Kinetik 0. Ordnung (Case II)	t^0
$n > 1.0$	$n > 0.89$	$n > 0.85$	Super-Case II Transport	t^{n-1}

Treten im planaren Fall Freisetzungsexponenten $n > 1$ auf, kommt es also mit zunehmender Dauer zu einer Beschleunigung der Freisetzung [124], so kann die so genannte Super-Case II Freigabe vorliegen.

Die Verwendung der empirischen Gleichung von PEPPAS für die Analyse der Freisetzungsergebnisse für poröse Systeme wird vermutlich zu Werten von

$n < 0.5$ bzw. 0.43 führen, was laut PEPPAS darauf zurückzuführen ist, dass es sich um die Kombination von zwei Mechanismen handelt: Diffusion durch die Polymermatrix und teilweise durch mit Wasser gefüllte Poren [122]. Des Weiteren ist der Diffusionsexponent abhängig von der Partikelgrößenverteilung [120,125]. Eine relativ breite Partikelgrößenverteilung führt zu einer Beschleunigung der Freisetzung bei kürzeren Freisetzungzeiten und zu einer Verlangsamung bei längeren Zeiten. Partikel, die kleiner sind als die durchschnittliche Partikelgröße, zeigen eine beschleunigte Freisetzung, während größere Partikel zu einer Retardierung der Abgabe führen. Aus diesem Grund können auch Werte von $n = 0.3$ auftreten.

5.4.1 Freisetungsverhalten von sphärischen Teilchen

Für die eindimensionale, radiale Freisetzung aus einer Kugel mit dem Radius a lautet das 2. Ficksche Gesetz in Polarkoordinaten [113]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(D r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(D \sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{D}{\sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \phi^2} \right\} \quad (30)$$

mit:

$$x = r \sin \theta \cos \phi$$

$$y = r \sin \theta \sin \phi$$

$$z = r \cos \theta$$

Mit einem konstanten Diffusionskoeffizienten D kann unter der Annahme, dass die Startbedingungen für das Absenken der Teilchen und die Randbedingungen ideal sind, das zweite Ficksche Gesetz wie folgt formuliert werden:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (31)$$

mit den Randbedingungen:

$$t = 0 \quad 0 < r < a \quad C = C_1$$

$$t > 0 \quad r = a \quad C = C_0.$$

Die Lösung des Fickschen Gesetzes unter den oben genannten Bedingungen ist [113]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left[-\frac{Dn^2\pi^2 t}{a^2}\right]. \quad (32)$$

Eine alternative Lösung, die sehr gebräuchlich für die Untersuchung der Freisetzung bei kurzen Zeiten ($M_t/M_\infty \leq 0,6$) ist, lautet [110,126]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left[\frac{Dt}{a^2} \right]^{\frac{1}{2}} \left[\frac{1}{\pi^2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \text{ierfc} \frac{na}{\sqrt{Dt}} \right] - 3 \frac{Dt}{a^2} = 6 \left[\frac{Dt}{\pi a^2} \right]^{\frac{1}{2}} - 3 \frac{Dt}{a^2}. \quad (33)$$

In der vorliegenden Arbeit wird die empirische Gleichung für die Analyse der Freisetzungsergebnisse verwendet.

6 Experimenteller Teil

6.1 Synthese der Silicagele

Zur Präparation der Gele wurden folgende Ausgangssubstanzen eingesetzt:

Tab. 3: Ausgangssubstanzen für die Synthesen.

Chemikalien	Firma
Ethanol abs.; Reinheit $\geq 99\%$	Riedel-de Haën
Tetraethylorthosilicat (TEOS); Reinheit 97%	ABCR
Tetramethylorthosilicat (TMOS); Reinheit 98%	ABCR
Acetoxypropyltrimethoxysilan (ATS)	ABCR
Methyltriethoxysilan (MTS)	ABCR
n-Propyltriethoxysilan (PTS)	ABCR
Benzyltriethoxysilan (BTS)	ABCR
Phenyltriethoxysilan (FTS)	ABCR
Dipyridamol Persantin® (PS)	Boehringer Ingelheim
HCl konz. 37% (zur Analyse)	AppliChem
NH ₃ -Lösung (ca. 25%)	Riedel-de Haën
Cab-o-Sil M5	Fluka
Chloroform	Sigma Aldrich

Der pH-Wert wurde im Verlauf der Präparationen mit einem pH-Meter des Typs pH 320 der Firma WTW (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten) kontrolliert. Die Strukturen der in Tab. 3 aufgeführten Q- und T-Monomere sind im Anhang in Kap. 9.2 abgebildet.

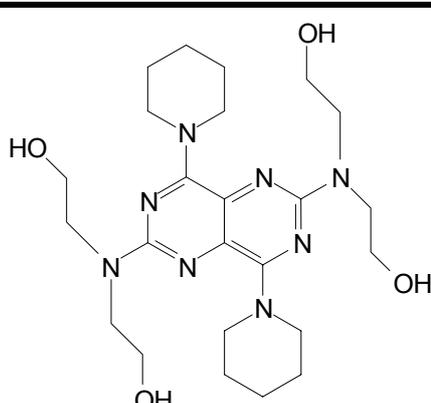
6.2 Substanzeigenschaften von Persantin

Dipyridamol (Persantin®) ist ein kräftig gelbes, kristallines Pulver, das geruchlos ist und bitter schmeckt. Die Substanz ist zwar eine zweisäurige Base, in den meisten Lösungsmitteln jedoch nur einfach protonierbar [127].

Dipyridamol zeigt selektiv auf KoronargefäÙe vasodilatierende Wirkung. Das bedeutet, dass sich die BlutgefäÙe weiten, was zu einer besseren Durchblutung führt und damit zum Absenken des Blutdrucks. AuÙerdem hemmt es die Plättchenadhäsion und -aggregation, bekannte Faktoren der Thrombus-Entstehung.

Dipyridamol wird verwendet zur Gerinnungshemmung, als Thromboseprophylaxe, zur Prophylaxe von Thromboembolien und nach Herzklappenoperationen als Koronartherapeutikum [128].

Tab. 4: Substanzeigenschaften von Persantin entnommen aus dem Deutschen Arzneimitteibuch; der Wert für die Absorption in HCl (0.1 %) bei einer Wellenlänge von 402 nm geht auf eigene Untersuchungen zurück.

Dipyridamol Persantin® $C_{24}H_{40}N_8O_4$			
Molekularmasse	504.6 g/Mol		
Schmelzbereich	162-168 °C		
pk _s	6.4		
UV/VIS-Absorption HCl (0.1 M)	Maximum	400 nm	($A_{1cm}^{1\%} = 134$)
		283 nm	($A_{1cm}^{1\%} = 546$)
		237 nm	($A_{1cm}^{1\%} = 554$)
UV/VIS-Absorption HCl (0.1 %)	Maximum	402 nm	($A_{1cm}^{1\%} = 136$)

Persantin ist in Chloroform, Aceton und Ethanol leicht bis sehr leicht löslich, in Methanol ist es löslich und in Ether praktisch unlöslich. In Wasser lässt es sich schwach bis gar nicht lösen, erst mit sinkendem pH-Wert nimmt die Löslichkeit zu (s. Tab. 5).

Tab. 5: Löslichkeit von Persantin; die Werte sind einem Datenblatt über die chemischen Eigenschaften von Persantin der Firma Boehringer Ingelheim entnommen.

Medium	Löslichkeit (mg/L)
Wasser (37 °C)	0.05 mg/mL
HCl (0.01 M, 37 °C)	6 mg/mL
HCl (0.1 M, 37 °C)	53 mg/mL
KH ₂ PO ₄ (0.05 M, pH 6.5)	0.009 mg/mL
Chloroform	> 100 mg/mL

6.3 UV-Analytik und Wirkstofffreisetzung

Das UV/VIS-Spektrum des Arzneistoffs Persantin (PS) wurde mit einem UV/VIS Diodenarray-Spektrometer des Typs X-Dap (1024) der Firma IKS in Küvetten von 1 cm Schichtdicke aufgenommen und mit Hilfe der Software Xlab Version 3.0 der Firma Polytec ausgewertet.

Aus den UV/VIS-Spektren wurden die Lage der Maxima und Minima sowie die dazugehörigen spezifischen Absorptionswerte $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ bei den verschiedenen Wellenlängen bestimmt (vgl. Tab. 4).

Die Freisetzung von Persantin aus den Gelsubstanzen erfolgte gemäß Ph. Eur. 1997, Kap. 2.9.3 (Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen). Das gemahlene, feinkörnige Trägermaterial wurde in Hartgelatine Kapseln gefüllt, die dann in so genannte Sinker eingesetzt wurden. Der Sinker verhindert, dass die Gelkapsel bzw. das Trägermaterial während des Experiments auf der Oberfläche schwimmt. Für die Freisetzung wurde eine Blattrührer Apparatur (VK7010, Firma VanKel) [129] verwendet, die wiederum über eine Schlauchpumpe mit einem UV-Spektralfotometer (Cary 100, Firma Varian) mit Durchflussküvetten (1 cm Schichtdicke) verbunden ist.

Für die gewählte Wellenlänge $\lambda = 402 \text{ nm}$ zur Bestimmung der Konzentration wurde die Gültigkeit des LAMBERT-BEERSchen Gesetzes überprüft. Abb. 19 zeigt ein UV/VIS-Spektrum von Persantin gelöst in HCl (0.1 %).

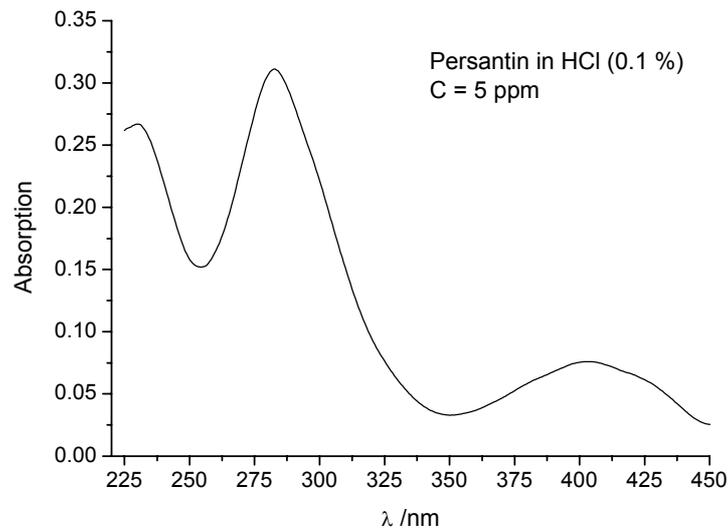


Abb. 19: UV/VIS-Spektrum von PS in HCl (0.1 %).

Es ergibt sich folgende Eichgerade, die für die weiteren UV-analytischen Auswertungen herangezogen wurde (s. Tab. 6).

Tab. 6: Eichgerade von Persantin bei $\lambda = 402$ nm in HCl-Lösung (0.1 %).

Konzentration /ppm	Absorption
1	0.0123
2	0.0228
5	0.0759
10	0.1529
20	0.2923
50	0.6974
100	1.3967
150	2.0240

Lineare Regression: $Y = 0.01359 X + 0.0088$; $r = 0.999$

Die Freisetzungen erfolgten bei 37 ± 0.5 °C mit einer Rührgeschwindigkeit von 100 min^{-1} . Das Messintervall für die Konzentrationsbestimmung betrug für die ersten 3 h 5 min und danach 15 min bis zum Ende der Messung (ca. 22 h). Als Freisetzungsmedium wurden jeweils 900 mL einer 0.1-prozentigen HCl-Lösung, die mit 0.05 % Natriumdodecylsulfat (SDS) versetzt war, verwendet. Das SDS

trägt dazu bei, dass das Trägermaterial leichter benetzt werden kann und somit nicht an der Oberfläche des Freisetzungsmittels schwimmt.

Die maximale Menge an Wirkstoff, die freigesetzt werden kann, wurde aus der Menge an Material bestimmt, die in die Gelatine Kapseln eingebracht wurde. Bei der Synthese der Gele wird eine homogene Verteilung des Wirkstoffs angenommen. Somit lässt sich die Masse an PS pro Masse des erhaltenen Gelmaterials und damit pro Kapsel errechnen. Im Durchschnitt betrug die Masse an Trägermaterial in einer Kapsel zwischen 0.25 g und 0.3 g, was einer Beladung von ca. 50 bis 60 mg Persantin pro Kapsel entspricht.

6.4 Stickstoffadsorption

Die Adsorptions- und Desorptionsisothermen wurden an einer ASAP 2010 Apparatur (Accelerated Surface Area and Porosimetry) der Firma Micromeritics bei einer Temperatur von 77.35 K durchgeführt. Als Zeitintervall für die Gleichgewichtseinstellung wurden üblicherweise 20 s verwendet. Vor der Adsorptionsanalyse wurden die Proben für 8 h bei 373 K unter Vakuum (0.5 Pa) ausgeheizt. Die Probenmasse lag bei allen Experimenten zwischen 150 und 200 mg.

Die Proben wurden sowohl vor als auch nach dem Freisetzungsvorgang mittels Stickstoffadsorption untersucht. Die Probenamen der Gele, die mit 0.1-prozentiger HCl-Lösung für 16 h ausgewaschen wurden, werden mit einem **G** gekennzeichnet.

Einige Gele, die einen größeren Anteil eines zweiten Precursors bei der Synthese aufweisen und nur eine sehr geringe Porosität nach dem Auswaschvorgang zeigen, wurden darüber hinaus für 16 h mit 1.0-molarer HCl-Lösung behandelt. Die Probenamen sind zur Kennzeichnung mit **G1** erweitert. Alle ausgewaschenen Proben wurden für kurze Zeit bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet und anschließend wie die übrigen Proben für 8 h bei 363 K unter Vakuum ausgeheizt, damit die Oberflächen gleichmäßig gereinigt sind.

Die spezifische Oberfläche wurde unter Verwendung des BET-Modells (BRUNAUER, EMMETT, TELLER) [33,98,130] aus den Daten der Adsorptionsisotherme im relativen Druckintervall zwischen 0.06 und 0.2 bestimmt.

6.5 Untersuchung der Positron-Lebenszeit

Die PALS-Untersuchungen wurden in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur an einem automatisierten EG & G Ortec γ - γ Koinzidenz System durchgeführt. Die zeitliche Auflösung der Methode betrug 240 ps. Die Gelmaterialien wurden zusammengepresst und sandwichartig in einer Stärke von 1 mm auf jeder Seite der ^{22}Na -Ti-Folie platziert. Für jede Probe wurden zwischen 5 und 10 Spektren mit einer jeweiligen Akquisitionszeit von ca. 1.5 h, abhängig von der Entfernung der Szintillationszähler zur ^{22}Na -Quelle aufgenommen. Die Ergebnisse der aufgenommenen Spektren wurden gemittelt. Jedes Spektrum besteht aus 30000 Ereignissen und wurde mit Hilfe des Programms PFPOFIT aus der Summe von drei oder vier abfallenden exponentiellen Termen angepasst. Die kürzeste Lebenszeit τ_1 wurde auf 125 ps festgesetzt, welche charakteristisch für die Zerstrahlung von p-Ps ist. Bei der Anpassung von vier Lebenszeiten wurde τ_2 zunächst frei gelassen und in einer zweiten Anpassung dann auf den erhaltenen Mittelwert festgesetzt. Die Werte für τ_2 liegen zwischen 0.25 ns und 0.45 ns. Lediglich die Komponenten der o-Ps mit einer längeren Lebenszeit τ_3 und τ_4 werden im Folgenden berücksichtigt, da sie auf die Zerstrahlung in den relevanten freien Hohlräumen der Polymere zurückzuführen sind. Die Standardabweichung ist in den Abbildungen dargestellt und zeigt die Standardabweichung aus mindestens fünf Spektren. Die Fehler, die durch die Simulation der einzelnen Spektren entstehen, sind kleiner und werden aus diesem Grund hier nicht berücksichtigt.

An ausgewählten Proben sind die PALS-Untersuchungen vorgenommen worden, um die Porosität der Materialien zu ermitteln und einen Zusammenhang zwischen dem Freisetzungverhalten und der Porosität der Proben zu erhalten. Die Ergebnisse wurden mit denen der Stickstoffadsorption verglichen.

Ermittelt wurde die Positron-Lebenszeit in Abhängigkeit von der Auswaschdauer der einzelnen Trägermaterialien.

6.5.1 Vorbereitung der Proben für die PALS-Untersuchung

Es wurden jeweils ca. 900 mg der fein gemahlten Proben in 1 L 0.1-prozentiger HCl-Lösung bei Raumtemperatur unterschiedlich lange gerührt. Durch die Freisetzung des Persantins färbte sich die Lösung leicht gelblich. Die verbleibenden Festkörper wurden abfiltriert und anschließend bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Eine Probe wird so in fünf Proben unterteilt, eine unbehandelte und vier Proben, die verschieden lange ausgewaschen wurden. Die typischen Auswaschzeiten liegen bei 0, 100, 200, 450 und 960 min (16 h). In den Abbildungen sind jeweils die Lebenszeit-Komponenten bzw. die dazugehörigen Intensitäten gegen die Auswaschzeit aufgetragen (z.B. Abb. 67 bzw. Abb. 68).

6.6 NMR-Messungen

Die ^{29}Si -MAS-NMR-Messungen wurden an einem BRUKER CXP 300 FT-Spektrometer (Flussdichte $B = 7.04\text{ T}$) durchgeführt. Die Steuerung des Gerätes erfolgte durch ein Macspect-Interface der Firma TECMAG mit der entsprechenden Software (MacNMR 5.6 auf einem Apple Macintosh Computer). Für die ^{29}Si -MAS-NMR-Messungen ist ein 7 mm-MAS-NMR-Probenkopf mit 7 mm Zirkoniumdioxid-Rotoren bei einer Rotationsfrequenz von 4 kHz verwendet worden. Die Resonanzfrequenz für ^{29}Si betrug 59.6 MHz. Als Referenz für die ^{29}Si -NMR-Messungen ist Tetramethylsilan verwendet worden. Die Anpassung der Signale wurde mit der Auswertesoftware dmfit durchgeführt [131].

Die 90° -Pulsbedingungen bei den ^{29}Si -NMR-Messungen lagen bei ca. 8 μs , die Messungen der Si-Kerne wurden mit einer Pulslänge von 4-5 μs durchgeführt. Generell betrug die Wiederholrate des Experimentes 120 s, um T_1 -Relaxationseffekte in den erhaltenen NMR-Spektren auszuschließen. Es wurden für jede Aufnahme 250 bis 350 Scans zugrunde gelegt.

Der freie Induktionsabfall der ^{29}Si -NMR-Messungen wurde vor der Fourier-Transformation einer Multiplikation mit einer Exponentialfunktion ("line-broadening", $\text{LB} = 50 \text{ Hz}$) unterzogen.

Die verschiedenen T- bzw. Q-Gruppen weisen bei den untersuchten Gelen folgende isotrope chemische Verschiebungen zu TMS auf:

Q⁴-Gruppe: $\delta = -109$ bis -111.5 ppm

Q³-Gruppe: $\delta = -100$ bis -102 ppm

Q²-Gruppe: $\delta = -90$ bis -92 ppm

T³-Gruppe: $\delta = -64$ bis -67.5 ppm

T²-Gruppe: $\delta = -54.5$ bis -60.5 ppm

Zur Durchführung der Tieftemperatur ^1H -MAS-NMR-Spektroskopie Messungen wurde ein Bruker DSX 400 FT-NMR-Spektrometer verwendet mit einem 4 mm-MAS-NMR-Probenkopf bei einer Rotationsfrequenz von 8 kHz. Die Resonanzfrequenz für ^1H betrug 400.2 MHz und als Referenz diente ebenfalls Tetramethylsilan. Die Wiederholrate betrug 10 s und es wurden pro Experiment 64 Scans akkumuliert. Die 90°-Pulslänge betrug 5 μs .

Alle Spektren wurden im Einpulsverfahren erhalten und mit einem CYCLOPS-Vierphasenzyklus aufgenommen.

6.7 Präparation der Trägermaterialien

Im Folgenden wird nach der Betrachtung einiger Voruntersuchungen die Herstellung und Charakterisierung unterschiedlicher Gelproben vorgestellt. Zunächst wird der Syntheseweg im Zusammenhang mit der Wirkstoff-freisetzung untersucht und anschließend werden weitere Ergebnisse der Untersuchungen mittels N_2 -Adsorption, Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy und ^{29}Si -Festkörper-NMR-Spektroskopie gezeigt. Bei der Herstellung der Proben wurden die Zusammensetzung, der pH-Wert und die Reaktionstemperatur variiert. Die Synthesereihen sind nach unterschiedlichen

Ausgangssubstanzen gegliedert, welche verschiedene organische Funktionalitäten in das Gelgerüst einführen.

6.7.1 Grundlegende Vorgehensweise bei der Gelsynthese

Alle Gelmaterialien wurden durch die Reaktion der jeweiligen Startreagenzien, Lösungsmittel und Katalysator synthetisiert. Aus Tabellen im Ergebnisteil wird ersichtlich, in welchem Verhältnis die Ausgangssubstanzen eingesetzt wurden. Bei allen Gelen wurde Persantin in-situ in das Gelgerüst eingelagert. Grundsätzlich sind zwei Arten der Reaktionsführung verwendet worden, die saure und die zweistufige. Die saure Reaktionsführung wird in einem Schritt durchgeführt, wobei Hydrolyse und Kondensation bei dem gleichen pH-Wert von 1-3 ablaufen. Die zweistufige Reaktionsführung verläuft in zwei Schritten, die sich durch ein unterschiedliches pH-Regime unterscheiden. Zunächst wurde die Gelreaktion im sauren Bereich katalysiert, und nach einer bestimmten Reaktionszeit wurde der pH-Wert für die schnellere Kondensation auf einen weniger sauren bis neutralen pH-Wert angehoben (s. Kap. 2.1.1.2).

Es wurden in allen Proben unabhängig von dem Verhältnis der Precursor zueinander 0.0431 Mol Siloxan-Derivate eingesetzt. Der Gelpunkt t_{Gel} ist der Zeitpunkt des Gelprozesses und wird in Stunden bzw. Tagen angegeben. Bei der sauren Reaktionsführung wurde er ab dem Zeitpunkt gemessen, an dem alle Substanzen vermischt worden sind und bei der zweistufigen, nachdem der pH-Wert angehoben wurde.

Die Substanzen wurden unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen und Verhältnissen in Bechergläsern vermischt und nach dem Gelprozess im Trockenschrank bei einer Temperatur von 50 bzw. 100 °C für mehrere Tage getrocknet, bis die Masse konstant blieb. Anschließend wurden die so erhaltenen Xerogele für die weiteren Untersuchungen gewogen und dann gleichmäßig in der Kugelmühle (Pulverisette 6, Firma Fritsch) mit Mahlbecher und Kugeln aus Achat bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 200 rpm für 4 min gemahlen. Aufbewahrt wurden die Proben in luftdicht verschlossenen Behältern.

Zunächst werden die Untersuchungen der einfachen Gelproben beschrieben, die keine organische Komponente in der Gelmatrix enthalten und ausschließlich mit TEOS bzw. TMOS dargestellt wurden. Darüber hinaus werden die Ergebnisse von einigen Voruntersuchungen gezeigt, die für das Verständnis der weiteren Beobachtungen wichtig sind.

7 Ergebnisse

7.1 Voruntersuchungen

7.1.1 Analyse der Partikelgrößenverteilung

Die Wirkstofffreisetzung ist stark von der Partikelgrößenverteilung abhängig [120]. Um die Freisetzungsergebnisse vergleichen zu können, wurden alle Proben unter gleichen Bedingungen zerkleinert, mit dem Ziel, eine relativ kleine und für alle Gele gleiche Partikelgrößenverteilung zu erhalten. Die Partikelgrößenuntersuchungen wurden durch Lichtstreuung gemessen (Malvern Mastersizer MS20; Malvern Instruments, Worcester, UK).

In Abb. 20 ist repräsentativ für die übrigen Gele die Partikelgrößenverteilung eines Hybridgels (**AT7-6**), welches in Kap. 7.6.3.4 näher beschrieben wird, dargestellt.

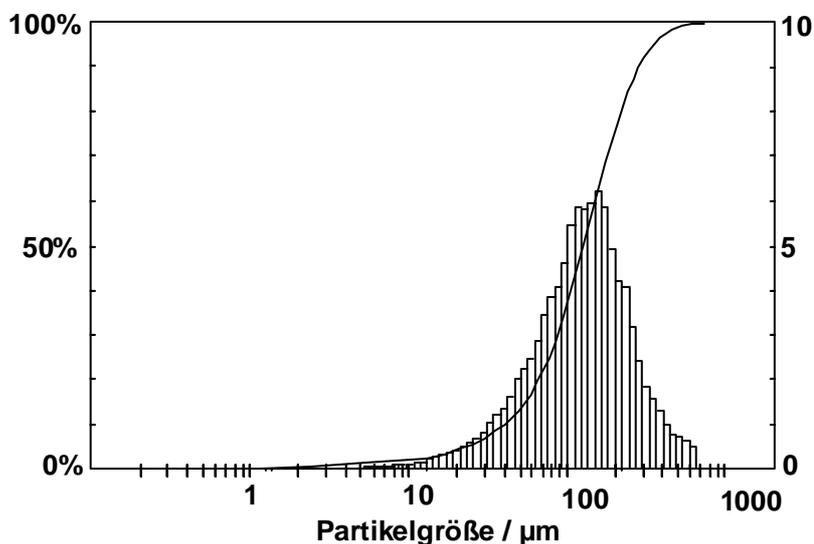


Abb. 20: Partikelgrößenverteilung einer repräsentativen Gelprobe (**AT7-6**).

Die mittlere Partikelgröße beträgt für alle Gelproben zwischen 115 µm und 135 µm.

7.1.2 Röntgenbeugungsuntersuchungen

Zur Kontrolle der amorphen Struktur wurden von ausgewählten Gelproben Pulverröntgendiffraktogramme (Bruker AXS D8 Advance Spectrometer, $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung, θ - θ Geometrie) aufgenommen. Der amorphe Charakter dieser Gelmaterialien wird dadurch bestätigt, dass keine scharfen Beugungssignale auftreten. In Abb. 21 ist repräsentativ das Pulverröntgendiffraktogramm des Gels **ATSPS04**, welches in Kap. 7.6.1.1 genauer dargestellt wird, gezeigt. In Abb. 83 im Anhang ist das Pulverröntgendiffraktogramm von reinem Persantin dargestellt.

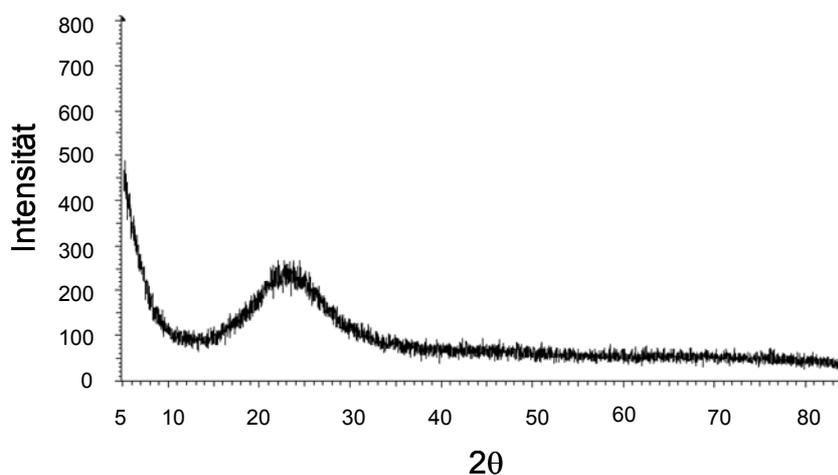


Abb. 21: Pulverröntgendiffraktogramm des Gels **ATSPS04**.

7.1.3 Differenzwärmestromkalorimetrie (DSC)

Die DSC-Messungen wurden an einem Gerät der Firma NETZSCH (DSC 200) durchgeführt und mit der zugehörigen Software ausgewertet. Die Heizrate betrug 10 Kmin^{-1} bis zu einer maximalen Temperatur von $500 \text{ }^\circ\text{C}$.

Mit Hilfe der DSC-Messungen wird gezeigt, dass sich kein PS in kristalliner Form im Gelgerüst oder an der Oberfläche befindet. Im Anhang sind die

Ergebnisse der Messung einer physikalischen Mischung (s. Abb. 81) und eines in-situ beladenen Gels (s. Abb. 82) dargestellt.

7.1.4 Untersuchungen mit dem Rasterelektronenmikroskop und der Mikrosonde

Die Aufnahmen wurden an einem Joel 840A Elektronenmikroskop mit einer Anregungsspannung von 15 KV durchgeführt. Die Analyse der Oberfläche der Gelproben wurde mit einer Mikrosonde (Joel JXA 8600MX) bei der Beschleunigungsspannung von 20 KV und einem Strahlstrom von 15 nA vorgenommen. Auf der Oberfläche der Gelmaterialien konnte kein Stickstoff detektiert werden. Aufgrund dieser Beobachtung kann davon ausgegangen werden, dass kein PS auf der äußeren Oberfläche auskristallisiert und angelagert ist. Bei späteren Betrachtungen wird auf diese Tatsache erneut eingegangen.

7.1.5 Untersuchung der Hydrolysekinetik

Da Persantin in neutralem und alkalischem Milieu praktisch unlöslich ist, wurde der sauer katalysierte Syntheseweg bevorzugt. In dem sauren Gemisch aus Ethanol und HCl-Lösung konnte eine sehr große Menge an PS gelöst und auf diese Weise in-situ in das Gelmaterial eingelagert werden.

Mit Hilfe von ^1H - und ^{29}Si -Flüssigkeits-NMR-Spektroskopie ist die Hydrolysekinetik untersucht worden. An einfachen Systemen (TEOS, TMOS) sind auch schon in der Vergangenheit Untersuchungen in dieser Richtung vorgenommen worden [26,132,133]. Da die Synthese und damit die Kinetik der Reaktion durch die Verwendung des T-Monomers und das Einbringen von PS möglicherweise verändert wurde, konnten die Ergebnisse nicht direkt übertragen werden. Außerdem sollte sichergestellt werden, dass beide Monomeren während des Gelprozesses hydrolysieren und die Gelreaktion vollständig abläuft.

Als Beispiel sind die Ergebnisse einer Lösung in der ersten pH-Stufe (pH = 1.5) gezeigt, die zur Herstellung der Probe **ATSPS13** (TEOS:ATS = 4:1, s. Kap. 7.6.1.2) diente; dort wurde jedoch danach eine zweite pH-Stufe eingestellt. Für die Protonen-NMR-Messungen sind EtOH-d₆ und DCI als Lösungsmittel verwendet worden.

Die ¹H-Flüssigkeits-NMR-Untersuchungen sind an einem 600 MHz Spektrometer der Firma Varian durchgeführt worden. Die Wiederholrate betrug 0.5 s und es wurden für jedes Spektrum 64 Scans aufgenommen. Die ²⁹Si-NMR-Spektroskopie-Untersuchungen sind an einem 360 MHz Gerät mit einem 10 mm Probengefäß durchgeführt worden. Die Wiederholrate betrug bei allen Spektren 5 s und die Anzahl der Scans ist in der Abbildung für das jeweilige Spektrum angegeben.

In Abb. 22 sind die Protonen-Spektren der Reaktionslösung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit dargestellt. Die angegebene Reaktionszeit entspricht sowohl bei der ¹H-NMR- als auch bei der ²⁹Si-NMR-Untersuchungen dem Startzeitpunkt der jeweiligen Messung.

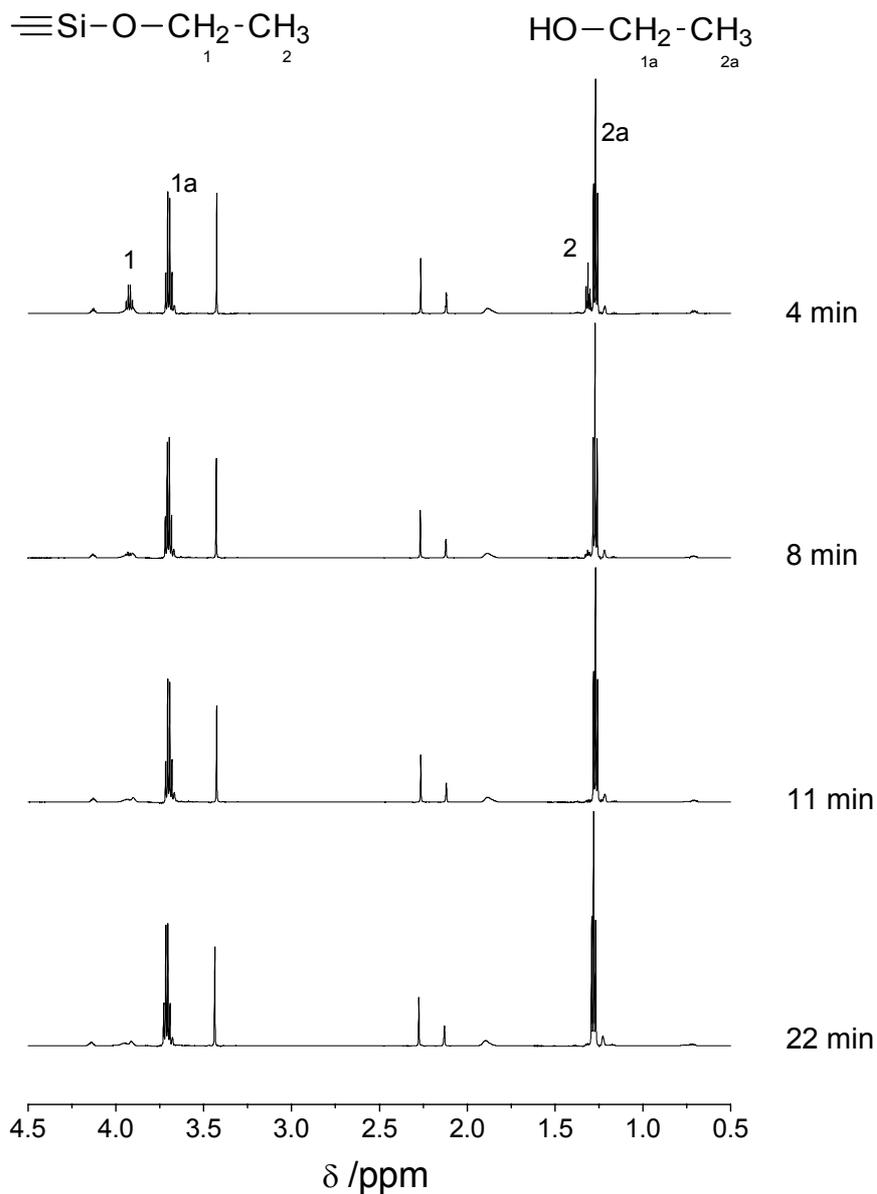
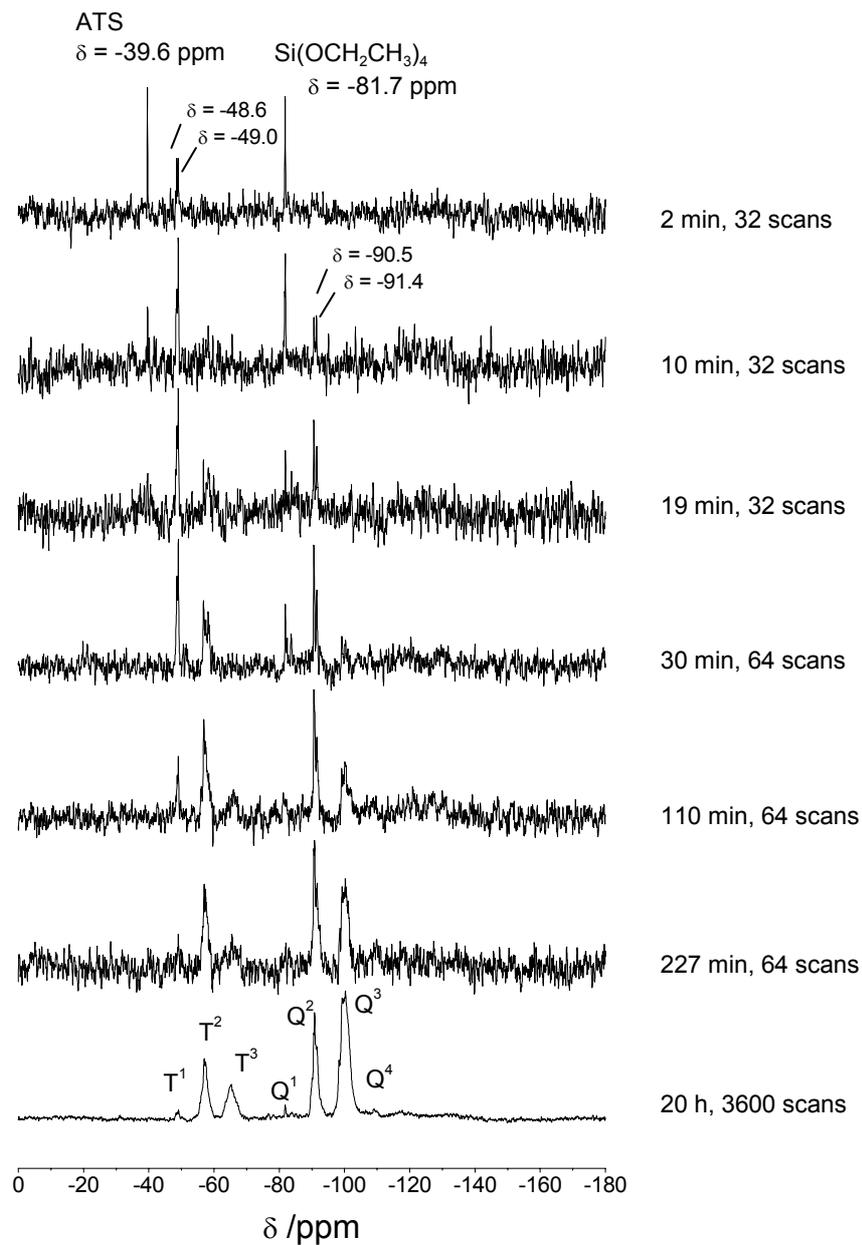


Abb. 22: ^1H -Flüssigkeits-NMR-Spektren in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

Nach 22 min sind die Signale der Protonen der Ethoxysilylgruppen nicht mehr zu erkennen und die Hydrolyse ist vollständig abgelaufen.

In Abb. 23 sind die Ergebnisse der ^{29}Si -NMR-Messungen dargestellt. Der Peak, der durch das Glas des Probengefäßes auftrat, wurde im ersten Spektrum angepasst und anschließend von allen Spektren subtrahiert.



Q⁴-Gruppe: $\delta = -109.5$ ppm
 Q³-Gruppe: $\delta = -100.0$ ppm T³-Gruppe: $\delta = -65.3$ ppm
 Q²-Gruppe: $\delta = -90.9$ ppm T²-Gruppe: $\delta = -57.3$ ppm
 Q¹-Gruppe: $\delta = -82.0$ ppm T¹-Gruppe: $\delta = -49.1$ ppm

Abb. 23: ²⁹Si-Flüssigkeits-NMR-Spektren in Abhängigkeit von der Reaktionszeit.

Auch nach 20 h ist die Lösung immer noch klar. Die Intensität der Linie für ATS verringert sich mit zunehmender Zeit und ist nach 30 min nicht mehr zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Hydrolyse von ATS in diesem sauren Milieu vollständig abgelaufen. Auch die Hydrolyse von TEOS ist durch den

Rückgang der Intensität der Linie bei -81 ppm zu erkennen und sie ist nach 110 min nicht mehr zu sehen.

Diese NMR-Untersuchungen zeigen, dass die Hydrolyse für beide Monomeren nach weniger als einer Stunde vollständig abgelaufen ist.

Die Proben, die nach der zweistufigen Reaktionsführung synthetisiert wurden, sind wenigstens 60 min in der ersten pH-Stufe gerührt worden, bevor der pH-Wert mit NH_3 (aq.) angehoben wurde. Damit ist die Hydrolyse bei allen Proben vollständig abgelaufen.

7.2 Gele ohne Verwendung von T-Monomeren

Persantin wurde in HCl (0.5 M) und Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde zügig TEOS bzw. TMOS hinzugegeben, sodass eine klare, homogene Mischung entstand. Die relativen Zusammensetzungen sind in Tab. 7 gezeigt.

Das Gel **TEOS1** wurde ohne die Zugabe von PS hergestellt und dient als Vergleichsprobe für eine physikalische Mischung aus einem Gel und PS. Die Startlösung wurde für 24 h gerührt und anschließend wurde der pH-Wert mit NH_3 (0.5 M) auf 5 angehoben. Nach wenigen Minuten bildete sich bei Raumtemperatur in einer gleichmäßigen Gelreaktion ein klares, festes Gel.

Bei der Probe **TEOSPS** betrug der pH-Wert der Startlösung ca. 1.2, die Lösung wurde dann für 12 h verschlossen gerührt. Anschließend wurde langsam NH_3 (0.5 M) zugetropft, bis ein pH-Wert von 5 erreicht war. Die klare Lösung wurde für 1 h verschlossen gerührt und dann im Trockenschrank bei 50 °C temperiert.

TEOSPS dient als Referenzgel, mit dem im Folgenden ein Vergleich zwischen einem einfachen Gel und den Hybridgelen gezogen werden kann.

Bei den Gelen der TPS-Reihe wurde der Einfluss des pH-Wertes während der Synthese auf die Wirkstofffreisetzung untersucht. Nachdem die Ausgangssubstanzen für 1 h gerührt worden sind, wurde der pH-Wert unterschiedlich stark variiert. Während er bei dem Gel **TPS1** durch die Zugabe von HCl konz. gesenkt wurde, verlief die Gelbildung bei den übrigen Gelen der TPS-Reihe durch die Zugabe von NH_3 (0.5 M) in einem weniger sauren Milieu. Anschlie-

ßend wurden die Lösungen wiederum für 1 h gerührt und dann im Trockenschrank temperiert.

Bei den Gelen der T-Reihe wurde der Einfluss des Wasser/Alkoxid-Verhältnisses analysiert. Die Gele weisen einen unterschiedlichen Gehalt an Wasser auf, sodass der R-Wert unterschiedlich ist. Bei den Gelen **T1-T3** änderte sich dadurch auch der pH-Wert (s. Tab. 7), während bei den Gelen **T4-T6** der pH-Wert durch die Zugabe von HCl (1.0 M) auf 2 konstant gehalten wurde.

Um den Vorteil der in-situ Einlagerung von PS in die Gelmaterialien zu zeigen, wurde ein Trägermaterial physikalisch imprägniert (**CABPS**). Als Trägermaterial diente das kommerzielle amorphe Silicagel Cab-o-Sil M5. 466 mg fein gepulvertes Silicagel wurden in einer Lösung von 1500 mg PS in 20 mL Chloroform für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Gemisch für mehrere Tage im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet, bis das Lösungsmittel verdampft war.

Tab. 7: Stoffmengenverhältnis der Gele der TEOS-Reihe. Bei der Herstellung wurden verschiedene Synthesewege verwendet.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /h
	TEOS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O (R):	PS	pH	
TEOS1	1	5.00	0.06	7.2	-	5	0.5
TEOSPS	1	4.0	0.046	5.16	0.041	5	6
CABPS							
TPS1	1	4.0	0.046	5.16	0.041	<1	24
TPS2	1	4.0	0.046	5.16	0.041	2.5	24
TPS3	1	4.0	0.046	5.16	0.041	3.8	24
TPS4	1	4.0	0.046	5.16	0.041	4.5	24
TPS5	1	4.0	0.046	5.16	0.041	5.6	24
T1	1	1.6	0.108	6	0.041	0.9	24
T2	1	1.6	0.108	12	0.041	1.3	24
T3	1	1.6	0.108	20	0.041	1.5	24
T4	1	1.6	0.054	3	0.041	2	24
T5	1	1.6	0.720	6	0.041	2	24
T6	1	1.6	0.810	12	0.041	2	24

Die Stoffzusammensetzungen der Gele, die mit dem Precursor TMOS hergestellt wurden, sind in Tab. 8 aufgeführt. Das Gel **TMOSPS** ist, nachdem die Ausgangssubstanzen genauso wie bei Gel **TEOSPS** zusammengegeben worden sind, für 12 h gerührt worden, wobei der Gelprozess schon bei Raumtemperatur und ohne die Zugabe von NH_3 (aq.) abgelaufen ist. Der entstandene Gelkörper wurde im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet, bis die Masse konstant blieb. Die Probe **TETMOSPS** wurde auf die gleiche Weise synthetisiert wie das Gel **TEOSPS**. Auch hier wurde eine deutlich kürzere Gelzeit beobachtet, denn die Gelbildung war schon nach weniger als 2 h vollständig abgelaufen.

Tab. 8: Stoffmengenverhältnis der Gele **TMOSPS** und **TETMOSPS**.

Gel	relative molare Zusammensetzung							$t_{\text{Gel}} / \text{h}$
	TEOS:	TMOS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O (R):	PS	pH	
TMOSPS	-	1	7.12	0.069	7.68	0.090	6	<12
TETMOSPS	1	1	7.95	0.093	10.30	0.083	6	2

In Abb. 24 bis Abb. 27 sind die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung der Gele dieser Syntheserieihe gezeigt. Die roten Linien zeigen die Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS (s. Gl. (24) (25), Kap. 5.4). Die Freisetzungsprofile werden für die ersten 60 % der Abgabe angepasst, da das Modell nur für diesen Bereich Gültigkeit besitzt.

Für die Proben, die in Abb. 24 gezeigt werden, sind die Parameter für die Anpassung in Tab. 9 aufgeführt. Die Ergebnisse der Anpassung der Freisetzungsprofile der übrigen Proben sind direkt in der jeweiligen Abbildung dargestellt.

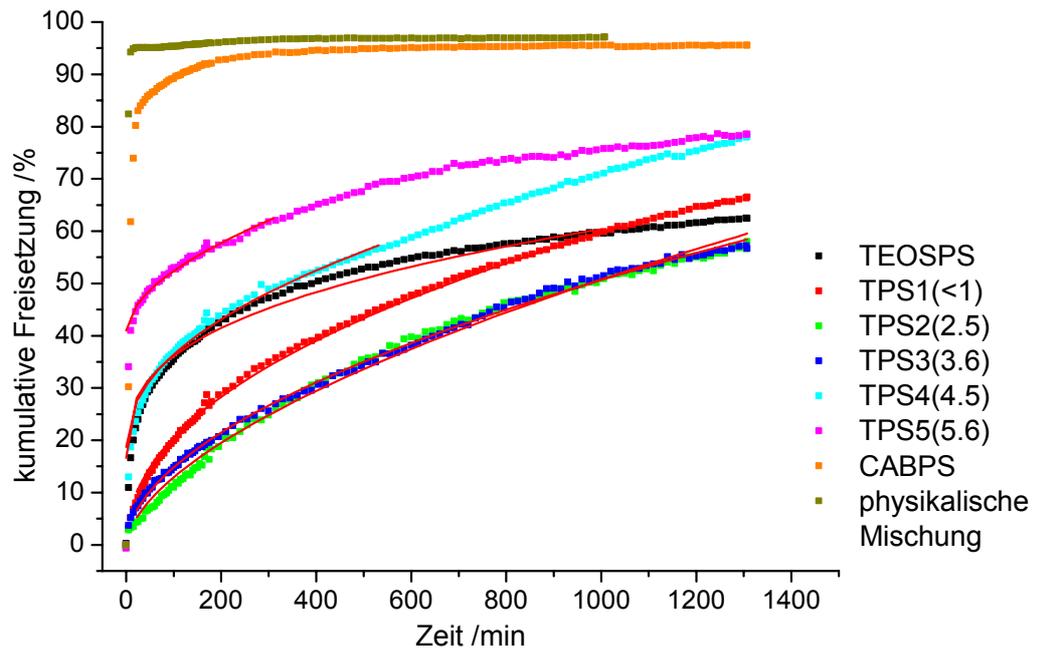


Abb. 24: Freisetzung der Gele der TPS-Reihe. In Klammern ist der pH-Wert der Synthese angegeben. Zum Vergleich ist die Freisetzung der Proben **TEOSPS** und **CABPS** dargestellt.

Tab. 9: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und Burst-Effekt Parameter b aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS für die Gele aus der T-Reihe.

Probe	k	n	b
TEOSPS	3.85 ± 0.17	0.35 ± 0.007	16.63
TPS1	2.41 ± 0.05	0.46 ± 0.003	-
TPS2	0.84 ± 0.03	0.59 ± 0.005	-
TPS3	1.27 ± 0.04	0.53 ± 0.004	-
TPS4	2.06 ± 0.11	0.47 ± 0.009	18.7
TPS5	0.86 ± 0.08	0.56 ± 0.017	40.99

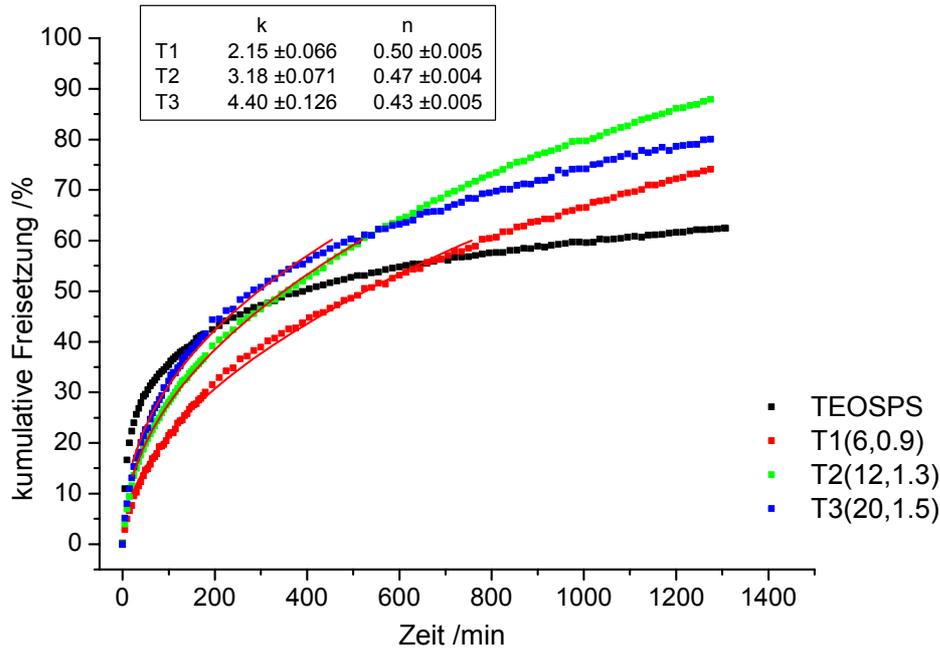


Abb. 25: Freisetzung der Gele der T-Reihe. In Klammern sind der R-Wert und der pH-Wert der Synthese angegeben.

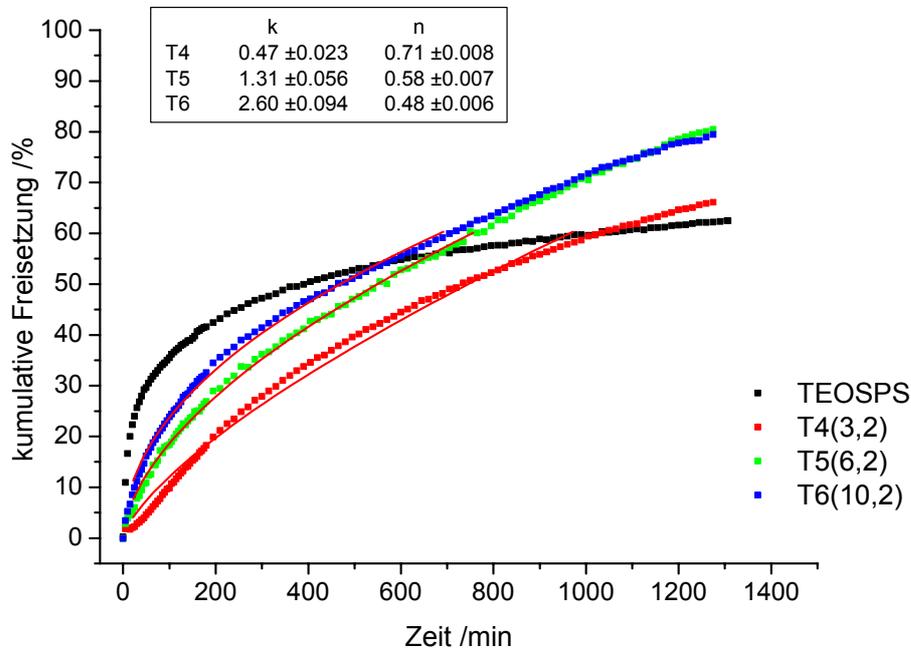


Abb. 26: Freisetzung der Gele der T-Reihe. In Klammern sind der Wert R (Wasser/Alkoxid-Verhältnis) und der pH-Wert der Synthese angegeben.

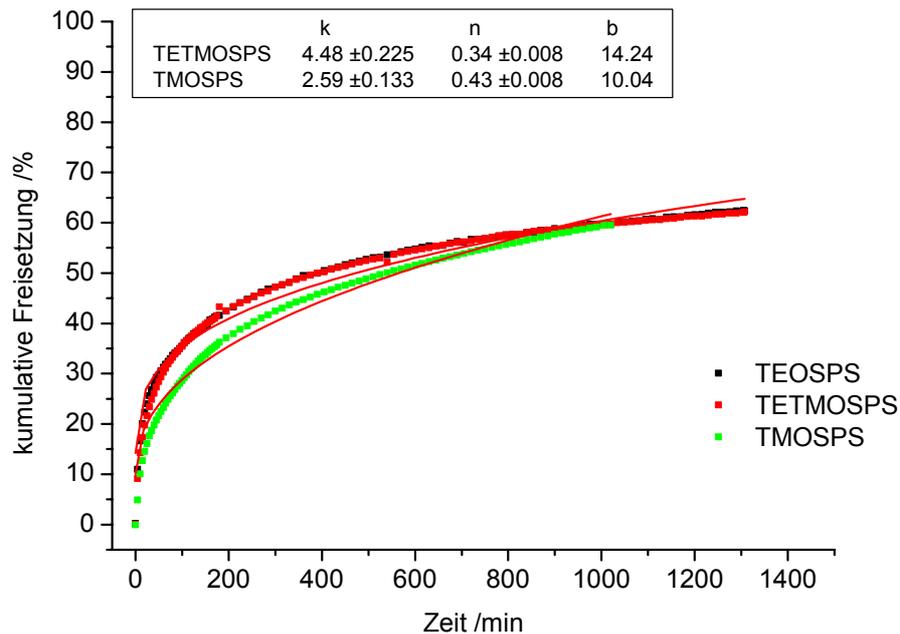


Abb. 27: Freisetzung der Gele, die mit TEOS bzw. TMOS als Precursor synthetisiert wurden.

Zunächst wird deutlich, dass die in-situ Einlagerung von PS in ein Gelmaterial, bestehend aus Q-Monomeren, zu einer verzögerten Freisetzung führt. Verglichen mit der Freisetzung der physikalischen Mischung aus **TEOS1** und PS und der imprägnierten Probe **CABPS** (s. Abb. 24) zeigen alle Xerogele eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung.

Sowohl bei der physikalischen Mischung, als auch bei der Probe **CABPS** ist deutlich erkennbar, dass PS nicht fest im Silicat-Gerüst eingebunden wird, denn die maximale Freisetzungsmenge ist schon nach 200 min erreicht.

Kein Gel erreicht selbst nach 1000 min Freisetzungsdauer eine 100-prozentige Extraktion von PS. Dies deutet auf eine besondere Wechselwirkung zwischen Gelmaterial und PS hin.

Die Proben **TPS2** bis **TPS3** (s. Abb. 24) zeigen ein ähnliches Freisetzungsprofil mit einem größeren Diffusionsexponenten $n = 0.59$ bzw. $n = 0.53$, der auf einen anomalen Transportprozess hindeutet. Die Probe **TPS1**, die durch die Zugabe von HCl konz. bei sehr niedrigem pH-Wert synthetisiert wurde, zeigt eine stärkere Freisetzung als die beiden Proben **TPS2** und **TPS3**. Bei einem pH-

Wert unterhalb des isoelektrischen Punktes sind sowohl das Gelgerüst als auch das Persantinmolekül positiv geladen und abstoßende Wechselwirkungen können überwiegen. Somit ist das Persantinmolekül nicht mehr so fest im Gel verankert und die Extraktion nimmt zu. Der Diffusionsexponent von $n = 0.46$ deutet auf eine \sqrt{t} -Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung hin, die auf FICKSche Diffusion zurückzuführen ist. Bei allen drei Proben tritt kein Burst-Effekt in der Wirkstofffreisetzung auf. Bei den Proben **TPS4**, **TPS5** und **TEOSPS**, deren Synthese einem höheren pH-Wert unterlag, ist ein Burst-Effekt zu Beginn der Freisetzung zu beobachten (s. Tab. 9).

Für die Anpassung des Parameters b für den Burst-Effekt wurde bei diesen Proben wie auch bei den folgenden Trägermaterialien der Wert der kumulativen Freisetzung nach 10 min verwendet. Da die Auflösung der Gelatine kapseln einige Minuten in Anspruch nimmt, ist diese Annahme für den Startwert gerechtfertigt. Der Parameter b wurde festgesetzt und während der Anpassung nicht variiert.

Darüber hinaus wird deutlich, dass nur die beiden Proben **TEOSPS** ($\text{pH} = 5$) und **TPS5** ($\text{pH} = 5.6$) bei Zeiten von größer als 800 min ein Konzentrationsplateau aufweisen, während bei den übrigen Proben die Wirkstofffreisetzung weiter zunimmt, sodass auch nach 1000 min noch kein Konzentrationsgrenzwert erreicht ist.

Die Proben **T1-T3**, deren Wirkstofffreisetzung in Abb. 25 gezeigt ist, weisen durch die unterschiedliche Wassermenge bei der Synthese jeweils einen unterschiedlichen pH-Wert auf. Ähnlich wie auch schon die Proben **TPS1-TPS5** zeigen sie nicht das Erreichen eines Konzentrationsgrenzwertes, sondern die Freisetzung nimmt auch nach 1000 min noch zu.

Der Diffusionsexponent n nimmt mit steigendem R-Wert und somit steigendem pH-Wert leicht ab. Die Freisetzungskinetik der Probe **T3** weist auf einen Case I Transport hin (s. Kap. 5.4).

Abb. 26 zeigt die Wirkstofffreisetzung der Proben **T4-T6**. Es ist, genauso wie bei den Proben **T1-T3**, mit der Zunahme des R-Wertes eine stärkere Freisetzung zu beobachten, was auch durch den steigenden Diffusions-

exponenten deutlich wird. Insgesamt wird bei diesen drei Proben aber durch den geringeren R-Wert, verglichen mit **T1-T3**, weniger PS freigesetzt.

Bei dem Vergleich der Freisetzungsprofile der Proben **T5** und **T1** wird deutlich, dass genauso wie bei den Proben der TPS-Reihe bei einem bestimmten pH-Wert kleiner als 2 die Freisetzung wieder zunimmt.

Die Proben **T4-T6** zeigen, anders als die Proben **T1-T3** bzw. **TEOSPS**, einen stärker linearen Freisetzungverlauf.

Der Diffusionsexponent nimmt also mit steigendem R-Wert ab und die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k steigt mit zunehmendem R-Wert.

Die Probe **T4** zeigt annähernd ein lineares Freisetzungsprofil ($n = 0.71$), welches der Kinetik 0. Ordnung ($n = 1.0$) am nächsten ist.

Die Freisetzungsprofile der Proben, die mit TMOS hergestellt wurden, sind in Abb. 27 gezeigt. Die Probe **TETMOSPS** zeigt nahezu den gleichen Freisetzungverlauf wie die Probe **TEOSPS**. Auch die Wirkstofffreisetzung der Probe **TMOSPS** weicht nicht stark von der der Probe **TEOSPS** ab, obwohl der pH-Wert während der Synthese nicht durch die Zugabe von NH_3 angehoben wurde und die Synthese nicht bei höheren Temperaturen verlief.

Offensichtlich hat die Verwendung von TMOS als Precursor wenig Einfluss auf das Freisetzungsprofil.

Die Anpassung weist für diese drei Proben eine relativ große Abweichung auf, weshalb eine genaue Auswertung erschwert ist.

In Tab. 10 sind die Linienintensitäten einiger ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren angegeben. Da es sich bei diesen Gelen um keine Hybridgele handelt, treten im ^{29}Si -NMR-Spektrum nur die Q-Baugruppen auf. Die NMR-Spektren sind im Anhang in Abb. 84 und Abb. 85 gezeigt.

Ein Vergleich der Anteile der Baugruppen der Gele **TPS1** und **TPS5**, die mit unterschiedlichem pH-Wert hergestellt wurden, zeigt, dass sich das Verhältnis von Q^3 - zu Q^4 -Baugruppen mit sinkendem pH-Wert in Richtung der Q^3 -Baugruppe verschiebt. Dieser Effekt wird ebenfalls bei den Gelen anderer Probenreihen, die in unterschiedlich saurem Milieu synthetisiert wurden, beobachtet.

Die Proben **TEOSPS**, **TPS5** und **TPS1** wurden sowohl unbehandelt als auch nach dem Auswaschvorgang untersucht (**TEOSPSG**, **TPS5G**, **TPS1G**). Bei den Proben **TEOSPSG** und **TPS5**, die bei höherem pH-Wert synthetisiert wurden, ist keine Veränderung in den Linienintensitäten erkennbar, was auf ein relativ stabiles Gelnetzwerk hindeutet. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Degradation des Gelnetzwerkes gleichmäßig verläuft, sodass sich die Anteile der Baugruppen nicht verändern.

Bei der Probe **TPS1G** nimmt der Anteil der Q³- zu Gunsten der Q⁴-Baugruppe ab. Der Vernetzungsgrad des Gelgerüsts nimmt zu.

Tab. 10: ²⁹Si-MAS-NMR-Spektroskopie: Linienintensitäten der Q-Baugruppen der Gele der TEOS-Reihe.

Probe	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%
TEOS1	7.2	33.9	58.9
TEOSPS	2.4	43.2	54.4
TEOSPSG	2.1	31.6	66.2
TPS1	5.3	47.5	47.2
TPS1G	3.9	42.9	53.2
TPS5	3.1	29.5	67.4
TPS5G	2.7	29.4	67.9
TETMOSPS	5.8	29.9	64.3
TMOSPS	6.5	35.5	58.0

7.2.1 Porosität der Gele der TEOS-Reihe

Die Untersuchung der Oberfläche und der Porosität ist mit Hilfe von Stickstoffadsorption, PALS-Untersuchungen und der Elektronenmikroskopie vorgenommen worden.

7.2.1.1 Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop

In Abb. 28 ist eine Elektronenmikroskopaufnahme der unbehandelten Probe **TEOSPS** dargestellt. Sie zeigt eine ähnliche Oberflächenbeschaffenheit wie die

Hybridgele, die mit Acetoxypopyltrimethoxysilan (ATS) als zweitem Precursor synthetisiert wurden und später gezeigt werden.

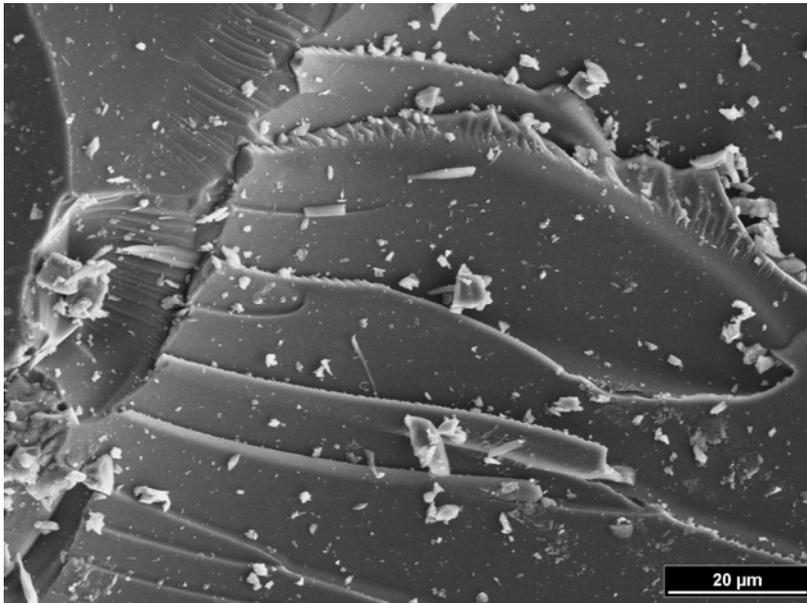


Abb. 28: Elektronenmikroskopaufnahme der Probe **TEOSPS**.

7.2.1.2 Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen

Die Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **TEOS1** und **TEOSPS** sind in Abb. 29 dargestellt. Das Profil der Adsorptionsisotherme des unbeladenen Gels **TEOS1** deutet auf mesoporöse Porenanteile hin, da die Krümmung im Bereich des relativen Drucks von 0.1-0.4 nicht so stark ausgebildet ist. Außerdem ist eine Hystereseschleife angedeutet, was auf geringfügige Kapillarkondensation hinweist (Typ IV Isotherme, s. Kap. 4.2.2). Der mittlere Porendurchmesser der Probe **TEOS1**, ermittelt nach der BJH-Methode [98], beträgt 3.0 nm, was ebenfalls auf Mesoporen schließen lässt.

Die Probe **TEOSPS** wurde sowohl vor als auch nach dem Freisetzungsvorgang untersucht. Die Stickstoffadsorption ist nach der Wirkstoffabgabe deutlich stärker. Die unbehandelte Probe zeigt eine sehr geringe spezifische Oberfläche von 110 m²/g, während die ausgewaschene Probe eine spezifische Oberfläche von 492 m²/g aufweist. Bei der Ermittlung der spezifischen Oberfläche wurde das BET-Modell verwendet. Der mittlere Porendurchmesser der unbehandelten Probe **TEOSPS** weist einen mittleren Porendurchmesser von weniger als

1.5 nm auf, während der Porendurchmesser nach der Freisetzung (**TEOSPSG**) bei 2.63 nm liegt.

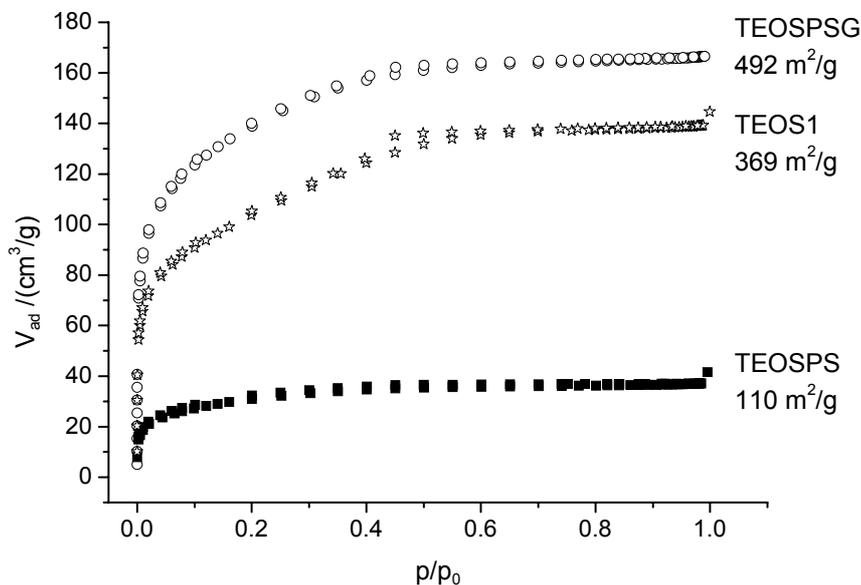


Abb. 29: Stickstoffadsorptionsisothermen der Probe **TEOS1** und **TEOSPS**. Die Probe wurde ebenfalls nach dem Auswaschvorgang untersucht (**TEOSPSG**). Die jeweiligen spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert.

Da der Verlauf der Isothermen der Proben **TEOS1** und **TEOSPSG** sehr ähnlich ist und auch die Porendurchmesser sich nur minimal unterscheiden, scheint die Einlagerung von PS keinen großen Einfluss auf die Porenstruktur des Gelgerüsts auszuüben. Wird das PS aus den Poren ausgewaschen, so zeigt die Probe ein ähnliches Porengerüst wie die unbeladene Probe. Der geringfügige Unterschied kann daher rühren, dass PS nicht vollständig ausgewaschen wurde, denn es werden weniger als 70 % PS freigesetzt (s. Abb. 24). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass das Gastmolekül die Porenstruktur leicht verändert und sich so durch den Freisetzungsvorgang andere Porenarten bilden.

Die Werte für die spezifischen Oberflächen der Gele der TEOS-Reihe, die mit Hilfe der BET-Methode erhalten wurden, sind in Tab. 11 aufgeführt.

In Abb. 30 sind die Adsorptionsisothermen der ausgewaschenen Proben **TPS1G-TPS5G** dargestellt.

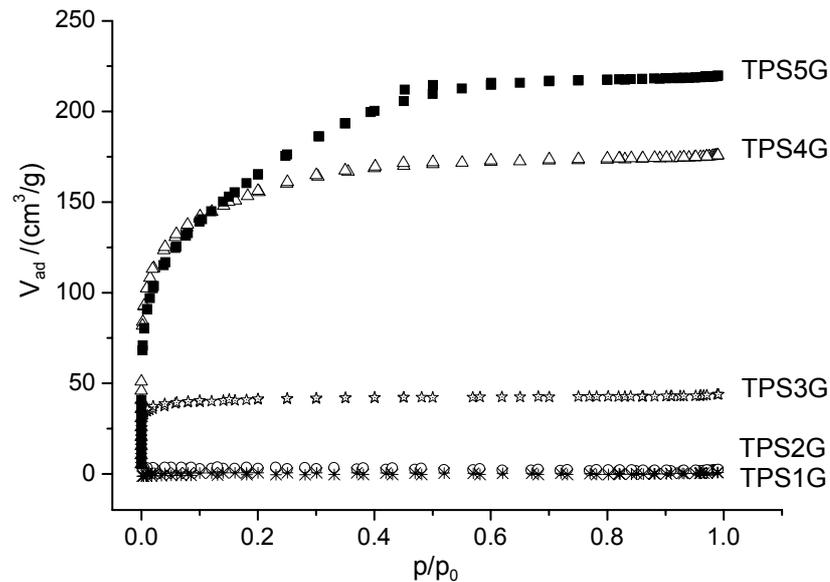


Abb. 30: Stickstoffadsorptionsisothermen der ausgewaschenen Proben der TPS-Reihe.

Die Proben **TPS1G** und **TPS2G**, die bei dem niedrigsten pH-Wert synthetisiert wurden, zeigen nur eine sehr geringe Adsorption und die spezifische Oberfläche liegt unterhalb von $10 \text{ m}^2/\text{g}$. Dies hängt vermutlich mit der Zunahme des Vernetzungsgrades der Gelmatrix zusammen, die mit der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie für die Probe **TPS1G** gezeigt wurde. Durch die fortlaufende Kondensation verringert sich die Porengröße.

Die Porosität nimmt mit steigendem pH-Wert zu. Der Verlauf der Adsorptionsisotherme der Probe **TPS5G** zeigt Anteile von mesoporösen Poren, was auch durch einen mittleren Porendurchmesser von mehr als 2.53 nm unterstützt wird. Die Adsorptionsisothermen der übrigen Proben der TPS-Reihe sind der Typ I Isotherme zuzuordnen, die auf mikroporöse Porenstrukturen hindeutet.

Die Probe **TETMOSPS**, deren Adsorptionsisotherme in Abb. 31 dargestellt ist, zeigt ein ähnliches Ergebnis wie die Probe **TEOSPS**. Mit der Wirkstofffreisetzung nimmt die Porosität des Trägergels zu und es zeigen sich ebenfalls mesoporöse Porenanteile. Der mittlere Porendurchmesser der Probe **TETMOSPSG** beträgt 2.67 nm, ebenfalls ähnlich dem der Probe **TEOSPSG**. Offensichtlich verändert sich das Porengerüst durch die Zugabe von TMOS nur

geringfügig, was auch schon durch die vergleichbare Wirkstofffreisetzung angezeigt wurde.

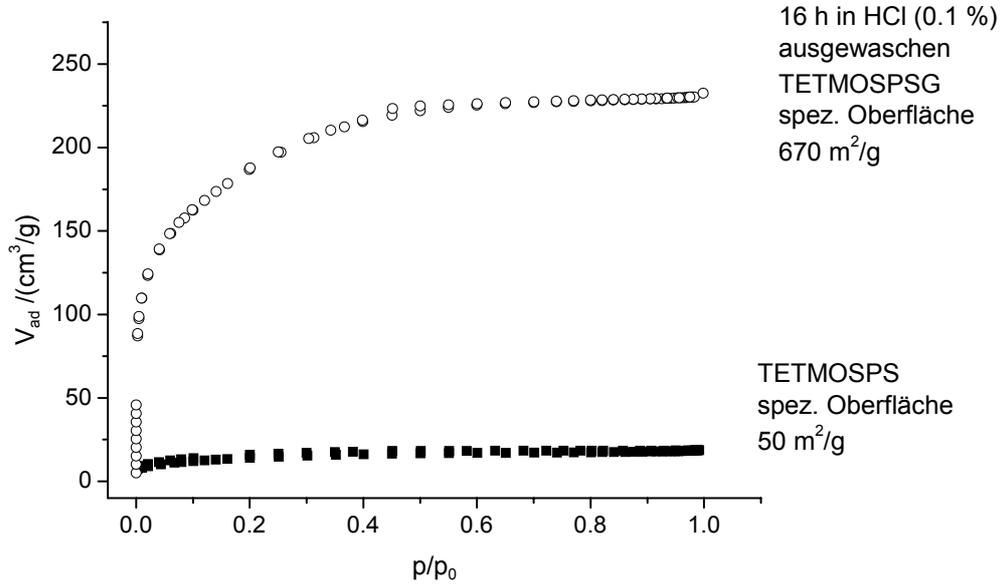


Abb. 31: Stickstoffadsorptionsisothermen der Probe **TETMOSPS**. Die Probe wurde ebenfalls nach dem Auswaschvorgang untersucht (**TETMOSPSG**).

Tab. 11: Spez. Oberfläche nach der BET-Methode für die Gele der TEOS-Reihe. Die Proben, die mit einem **G** versehen sind, wurden für 16 h in 0.1-prozentiger HCl-Lösung ausgewaschen.

Probe	spez. Oberfläche (BET) /m ² g ⁻¹
TEOS1	369
TEOSPS	110
TEOSPSG	492
TETMOSPS	50
TETMOSPSG	670
TPS1G	< 2
TPS2G	10
TPS3G	138
TPS4G	544
TPS5G	601

7.2.1.3 Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der TEOS-Reihe

Um genauere Ergebnisse der Porenverteilung und eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Wirkstofffreisetzung der Probe **TPS1** bei sehr niedrigem pH-Wert zu erhalten, sind an einer Reihe von Proben PALS-Untersuchungen vorgenommen worden. Wie im weiteren Verlauf der Arbeit noch deutlicher wird, ist die PALS-Methode eine wichtige Ergänzung zur N₂-Adsorption.

Die unbeladene Probe **TEOS1** zeigt mit $\tau_3 = 1.26$ ns und $\tau_4 = 3.7$ ns sowohl die kürzere als auch die längere Positron-Lebenszeit. Die Positron-Lebenszeit $\tau_4 = 3.7$ ns entspricht nach der TAO-ELDRUP Gleichung einem Porendurchmesser von 0.8 nm, unter der Annahme, dass die Poren sphärisch sind. Die Intensitäten dieser Lebenszeit-Komponenten betragen $I_3 = 13.1$ % und $I_4 = 7.1$ %. Der Anteil beider Porenarten ist, verglichen mit den übrigen Proben der TEOS-Reihe, relativ groß.

In Abb. 32 sind die Ergebnisse der PALS-Untersuchungen der Probe **TEOSPS** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer dargestellt. Es wird lediglich die kurze Lebenszeit-Komponente beobachtet, welche mit zunehmender Auswaschzeit von $\tau_3 = 1.3$ ns (0 min) bis auf $\tau_3 = 2.8$ ns (960 min) ansteigt (s. Tab. 12).

Tab. 12: Positron-Lebenszeiten und die jeweiligen Intensitäten der Probe **TEOSPS** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%
0 min	1.3	4.9
105 min	2.3	4.5
200 min	2.6	5.5
540 min	2.9	6.1
960 min	2.8	7.6

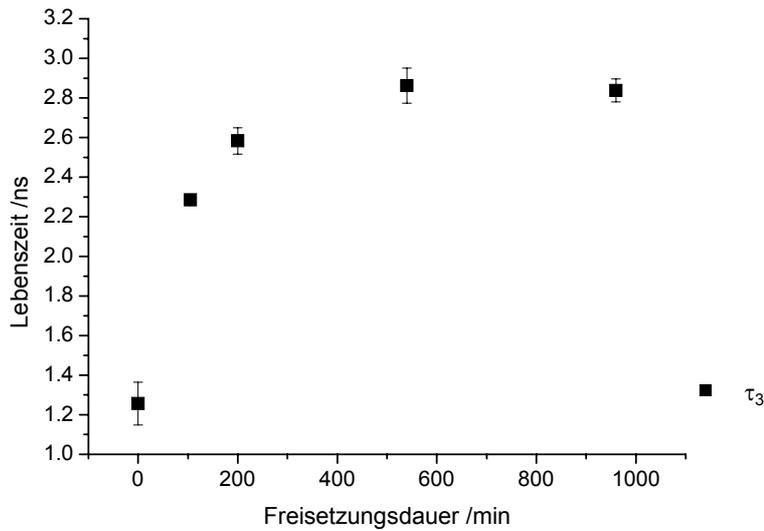


Abb. 32: Positron-Lebenszeiten der Probe **TEOSPS** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die Positron-Lebenszeit $\tau_3 = 2.8$ ns für die Probe, die für 960 min ausgewaschen wurde, entspricht einem mittleren Porendurchmesser von 0.7 nm.

Die Intensitäten der Lebenszeit-Komponenten steigen ebenfalls mit Zunahme der Extraktionszeit von 4.9 % (0 min) bis 7.6 % (960 min) an (s. Abb. 32). Verglichen mit den Proben **AT7-1** bzw. **AT2-1** der ATS-Reihe (s. Kap. 7.6.4), die ebenfalls nur die kurze Lebenszeit-Komponente aufweisen, steigt hier die Porengröße mit Zunahme der Auswaschdauer stärker an. Die Anstieg der Intensität der Lebenszeit-Komponente τ_3 ist mit der der Proben **AT7-1** und **AT2-1** vergleichbar.

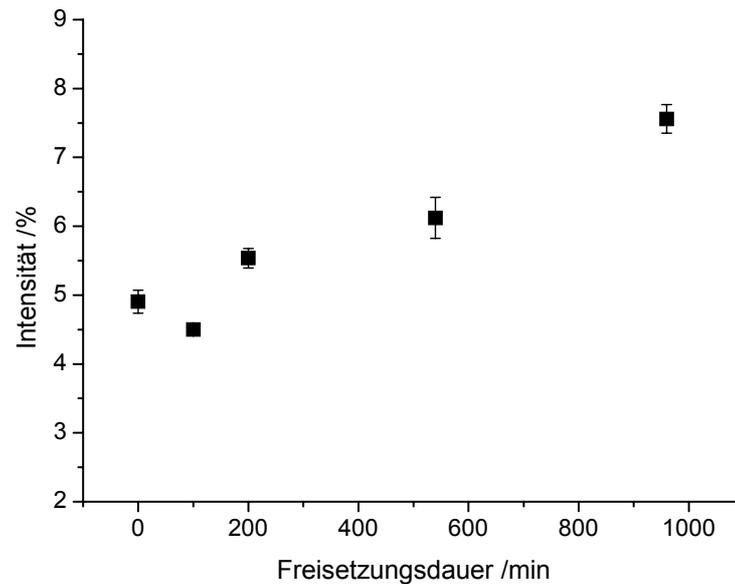


Abb. 33: Intensitäten der Positron-Lebenszeiten der Probe **TEOSPS**.

Die Ergebnisse der PALS-Untersuchungen dieser Probe stimmen mit den Ergebnissen der Stickstoffadsorption gut überein. Mit zunehmender Freisetzungsdauer nehmen sowohl die Porengröße als auch die Anzahl der Poren und damit verbunden die Porosität zu. Zu Beginn der Freisetzung wird eine größere Menge an PS freigesetzt und auch die Porengröße nimmt zu Beginn deutlich stärker zu. Demgegenüber steigt die Intensität der Positron-Lebenszeit eher linear mit der Auswaschzeit. Wird PS freigesetzt, so scheint dies sowohl die Entstehung von neuen als auch die Vergrößerung der vorhandenen Poren zu verursachen.

Bei dem Vergleich der Porengröße mit der Größe eines Persantinmoleküls wird deutlich, dass die Poren, die bei der Freisetzung entstehen, zu klein sind, als dass Persantin darin eingelagert gewesen sein könnte. In diesem Zusammenhang ist aber zu beachten, dass es wahrscheinlich während der Freisetzung zu einer Schrumpfung der Poren kommt. Dieser Effekt ist im Folgenden nicht weiter analysiert worden.

Die Porengrößen, die in der Stickstoffadsorption bei den Proben **TEOS1** und **TEOSPSG** ermittelt wurden, sind größer als die, die aus der PALS-Messung

erhalten worden sind. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass bei der PALS-Untersuchung von sphärischen Poren ausgegangen wird.

Die Proben **TPS1** bis **TPS5** wurden für 16 h in 0.1-prozentiger HCl-Lösung ausgewaschen. Die Positron-Lebenszeiten sind hier gegen den pH-Wert der Synthese aufgetragen (s. Abb. 34). Die beiden Proben, die bei einem pH-Wert unterhalb von 3.8 synthetisiert wurden, zeigen nur die kurze Lebenszeit-Komponente, während die drei Proben bei pH-Werten von 3.8, 4.5 und 5.6 ein bimodales Porensystem aufweisen (s. Tab. 13). Die längere Lebenszeit-Komponente steigt von 4.9 ns (pH = 3.8) auf 13.3 ns (pH = 5.6) an. Die kurze Lebenszeit-Komponente nimmt demgegenüber mit zunehmendem pH-Wert leicht ab.

Tab. 13: Positron-Lebenszeiten und Intensitäten der Proben der TPS-Reihe in Abhängigkeit des pH-Wertes der Synthese.

Probe	pH-Wert der Synthese	τ_3 /ns	I_3 /%	τ_4 /ns	I_4 /%
TPS1G	< 1	2.2	8.0	-	
TPS2G	2.5	2.2	6.4	-	
TPS3G	3.8	1.5	7.1	4.9	4.6
TPS4G	4.5	1.5	6.6	5.4	4.4
TPS5G	5.6	1.4	3.2	13.3	5.5

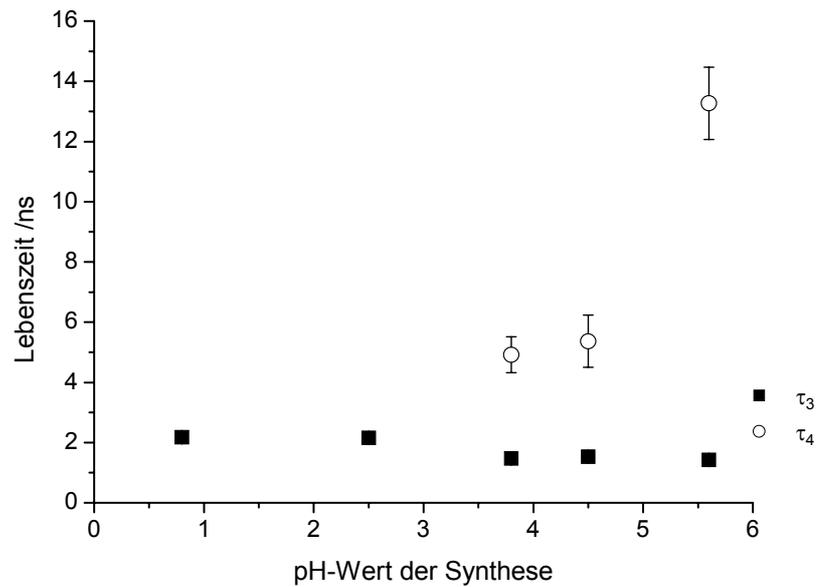


Abb. 34: Positron-Lebenszeiten der Proben **TPS1-TPS5** in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Die jeweiligen Intensitäten sind in Abb. 35 veranschaulicht. Die Intensität der kürzeren Lebenszeit fällt von 8.0 % (pH = 0.8) auf 3.2 % (pH = 5.6) ab, während ab einem pH-Wert von 3.8 die Intensität für die längere Lebenszeit geringfügig von 4.6 % (pH = 3.8) auf 5.5 % ansteigt (pH = 5.6).

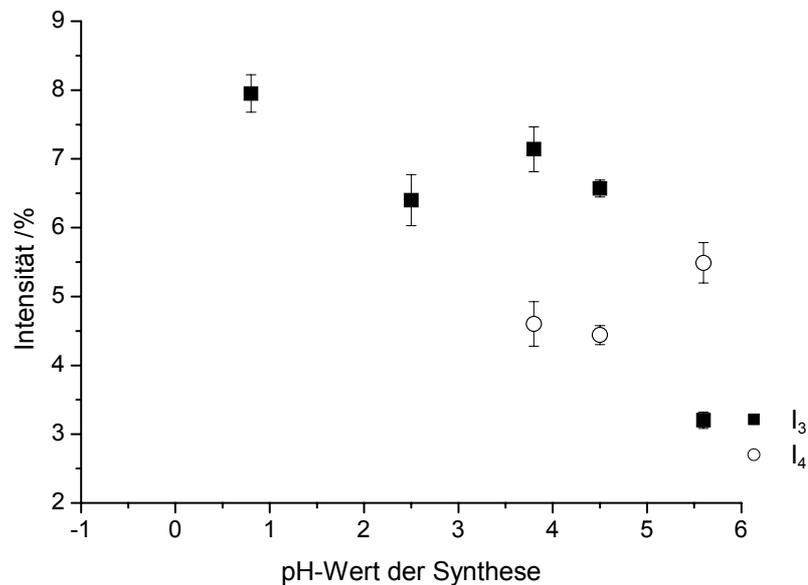


Abb. 35: Intensitäten der Lebenszeit-Komponenten der Proben **TPS1G-TPS5G** in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Durch diese Ergebnisse der PALS-Untersuchung lässt sich auch der Unterschied in der Freisetzung (s. Abb. 24) erklären. Die Probe **TPS1G** zeigt eine stärkere Freisetzung verglichen mit den Proben **TPS2G** und **TPS3G**, was auf die größere Anzahl der kleineren Poren zurückzuführen sein kann. Die Intensität der Lebenszeit τ_3 ist bei der Probe **TPS1G** größer als bei den Proben **TPS2G** und **TPS3G**. Die PALS-Ergebnisse für die Proben **TPS1G** und **TPS2G** stimmen mit der Beobachtung durch die Stickstoffadsorption überein. **TPS1G** und **TPS2G** zeigen eine sehr geringe Stickstoffadsorption und in der PALS-Untersuchung weisen sie nur die kurze Positron-Lebenszeit auf.

Durch die Probe **TPS1G** wird deutlich, dass, wie oben schon vermutet, die Anzahl der Poren einen deutlichen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung ausübt.

7.3 Gele mit Methyltriethoxysilan als zweitem Precursor

Im nächsten Schritt wurde nun das Gelgerüst durch Einführung von organischen Fragmenten verändert. Zuerst wurde mit einer einfachen Methylgruppe gestartet, da der Gelprozess in der Literatur schon dokumentiert ist. Die Frage war, welchen Einfluss die hydrophobe Restgruppe auf die Freisetzung und Einlagerung von PS hat.

PS wurde wie bei den vorangegangenen Gelen in Ethanol und HCl (0.5 M) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Gemisch aus MTS und TEOS gegeben und für 3 Tage verschlossen bei Raumtemperatur gerührt. Die relativen molaren Zusammensetzungen sind in Tab. 14 aufgeführt. Der pH-Wert der Startlösungen betrug 1.5. Danach wurde zu den klaren Lösungen langsam NH_3 (0.5 M) zugetropft, bis ein pH-Wert von 5 erreicht worden ist. Die klaren, gelblichen Lösungen wurden für 1 h gerührt, bevor sie mit Parafilm abgedeckt bei Raumtemperatur für den Gelprozess aufbewahrt wurden.

Tab. 14: Stoffmengenverhältnis der Proben der MTS-Reihe. Die Synthese verläuft nach der zweistufigen Reaktionsführung. Das Verhältnis von TEOS:MTS wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
MTSPS05	1	0.1	4.38	0.051	5.67	0.046	0.5
MTSPS06	1	0.2	4.78	0.056	6.19	0.050	3
MTSPS07	1	0.25	4.97	0.058	6.45	0.052	4
MTSPS08	1	0.5	5.97	0.070	7.73	0.062	6
MTSPS09	1	1	7.95	0.093	10.31	0.083	14

Abb. 36 zeigt die Ergebnisse der Freisetzungsexperimente der Gele der MTS-Reihe und die Parameter der Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS (rote Linien) sind in Tab. 15 gegeben.

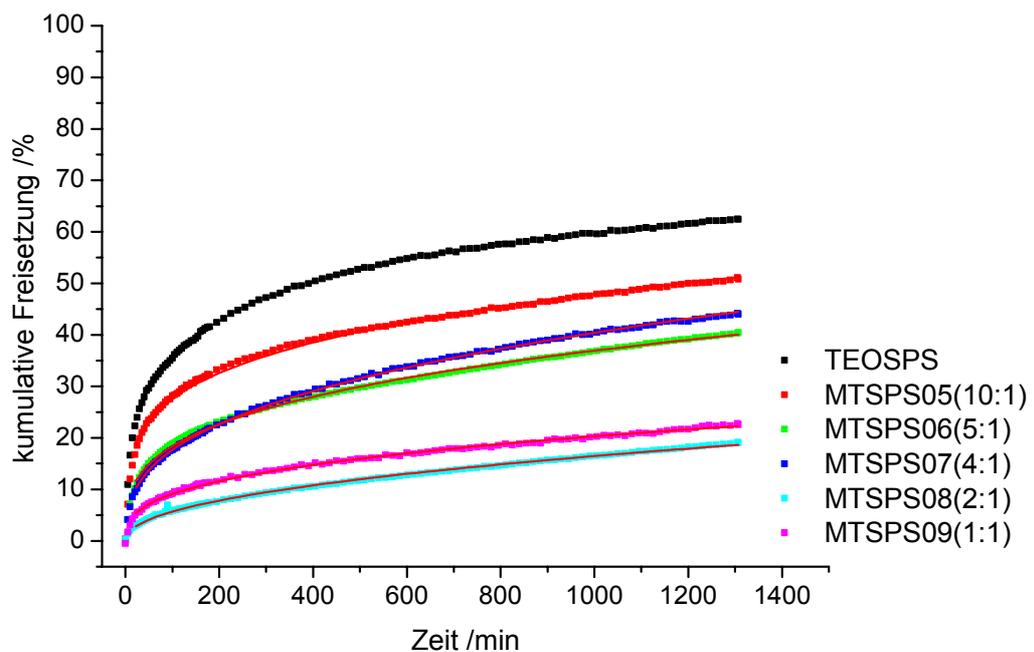


Abb. 36: Freisetzungsergebnis der Proben mit MTS als zweitem Startreagenz. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:MTS angegeben. Als Vergleich ist das Freisetzungprofil der Probe **TEOSPS** abgebildet.

Tab. 15: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und Burst-Effekt Parameter b aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS für die Gele aus der MTS-Reihe.

Probe	k	n	b
TEOSPS	3.85 ± 0.17	0.35 ± 0.007	16.63
MTSPS05	3.08 ± 0.11	0.36 ± 0.005	11.99
MTSPS06	1.68 ± 0.05	0.42 ± 0.005	7.12
MTSPS07	1.27 ± 0.04	0.48 ± 0.005	6.59
MTSPS08	0.25 ± 0.01	0.59 ± 0.004	2.08
MTSPS09	0.77 ± 0.02	0.45 ± 0.004	3.09

Um einen Vergleich ziehen zu können, wird das oben genannte Gel **TEOSPS**, welches nur mit TEOS synthetisiert wurde, als Referenzgel verwendet. Verglichen mit dem konventionellen Gel zeigen die Hybridgele, die unter zusätzlicher Verwendung von MTS hergestellt wurden, eine deutliche Verlangsamung der Freisetzung. Je höher die Konzentration an MTS in dem Gel ist, desto flacher verläuft die Freisetzungskurve und die maximale Menge an PS, die freigesetzt wird, nimmt ab (s. Abb. 36).

Allerdings verletzen die Gele mit nur leicht unterschiedlichem TEOS:MTS-Konzentrationsverhältnis (**MTSPS09** (1:1)- **MTSPS08** (2:1) und **MTSPS07** (4:1)- **MTSPS06** (5:1)) die genaue Ordnung der Freisetzungskurven. Dies hängt vermutlich mit den für diese Gele nur schwer zu kontrollierenden Partikelgrößen und der Kondensationskinetik bei einem relativ hohem pH-Wert von 5 zusammen.

Alle Gele der MTS-Reihe zeigen einen Burst-Effekt in der Wirkstofffreisetzung. Bei den Proben **MTSPS08** und **MTSPS09** ist dieser zwar schwächer ausgeprägt, aber dennoch sichtbar.

Durch den hohen pH-Wert während der Synthese steigt die Porosität, was ein Grund für das Auftreten dieses Burst-Effekts sein kann. Grundsätzlich verringert sich mit zunehmendem MTS-Gehalt der Parameter b für den Burst-Effekt (s. Tab. 15). Die Freisetzungskinetik der Proben **TEOSPS** und **MTSPS05** ist annähernd gleich, sie unterscheiden sich lediglich durch den unterschiedlich ausgeprägten Burst-Effekt. Da die Freisetzung bei den Proben mit höherem MTS-Gehalt linearer verläuft, nimmt der Diffusionsexponent n zu, sodass hauptsächlich ein Case I Transport (Ficksche Diffusion) vorliegt.

Es wurden keine weiteren Proben mit der sauren Reaktionsführung synthetisiert und untersucht.

Um zu zeigen, dass die MTS vollständig in die Gelmatrix eingebunden ist, sind ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren aufgenommen worden. Da die Q-Baugruppen durch TEOS und die T-Baugruppen durch MTS gebildet werden (s. Kap. 2.3), kann deren Anteil im hergestellten Hybridgel leicht mit Hilfe der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie bestimmt werden.

Das Verhältnis von T- zu Q-Baugruppen stimmt relativ genau mit dem Verhältnis TEOS:MTS aus der Synthese überein. Im Anhang sind die ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Proben und die Linienintensitäten der Baugruppen dargestellt (s. Tab. 48, Abb. 86).

Um den Einfluss der Wirkstofffreisetzung zu untersuchen, wurden ebenfalls die NMR-Spektren der ausgewaschenen Proben **MTSPS07G** und **MTSPS09G** ausgewertet (s. Anhang, Abb. 87).

Der Vernetzungsgrad der Gelmatrix ändert sich durch den Freisetzungsvorgang nur minimal.

7.3.1 Porosität der Gele der MTS-Reihe

7.3.1.1 Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen

In Abb. 37 sind die Stickstoffadsorptionsisothermen einiger ausgewaschener Proben der MTS-Reihe gezeigt. Alle unbehandelten Gele, die durch die Zugabe von MTS synthetisiert wurden, zeigen lediglich eine sehr geringe Stickstoffadsorption. Beispielhaft für die unbehandelten Trägergele ist die Isotherme der Probe **MTSPS05** (TEOS:MTS = 10:1) abgebildet.

Vergleichbar den Gelen **PTSPS10–PTSPS13** (s. Kap. 7.4.2), die ebenfalls mit einer längeren Hydrolysezeit hergestellt wurden, zeigen die unbehandelten Gele nur eine geringe spez. Oberfläche ($\leq 12 \text{ m}^2/\text{g}$).

Bei den ausgewaschenen Proben wird eine stärkere Adsorption beobachtet, wobei die Probe mit dem größten Verhältnis TEOS:MTS (**MTSPS05G**) ebenfalls die stärkste Adsorption aufweist.

Die jeweiligen spez. Oberflächen sind in der Abb. 37 an den Isothermen angegeben.

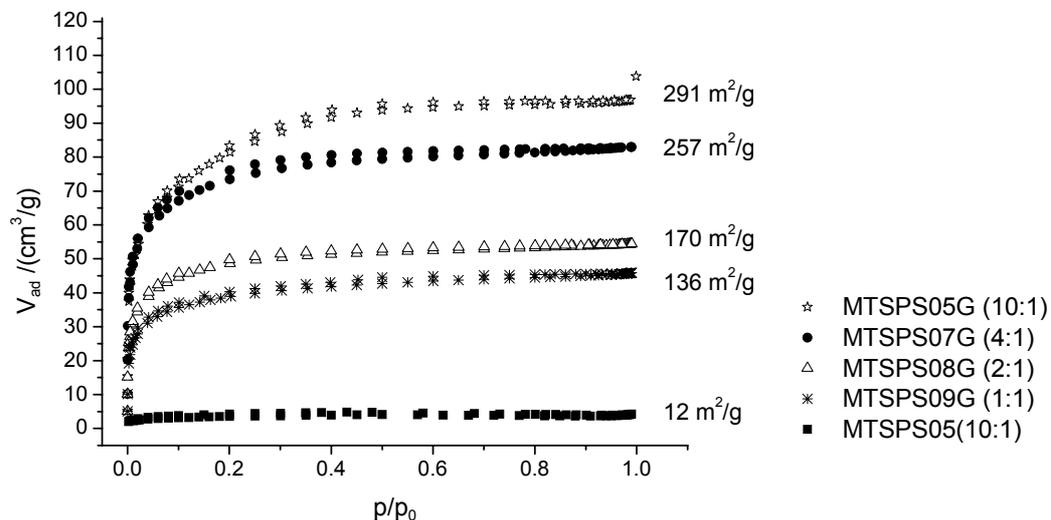


Abb. 37: Stickstoffadsorptionsisothermen der ausgewaschenen Proben der MTS-Reihe. Die spez. Oberflächen sind an den Isothermen angegeben. Als Vergleich ist die Adsorption der unbehandelten Probe **MTSPS05**(10:1) abgebildet.

7.3.1.2 Ergebnisse der PALS-Untersuchung des Gels **MTSPS05**

Abb. 38 und Abb. 39 zeigen die Positron-Lebenszeiten bzw. die jeweiligen Intensitäten der Probe **MTSPS05** (TEOS:MTS = 10:1) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer. Die Probe **MTSPS05** ist gewählt worden, weil sie, verglichen mit den übrigen Proben der MTS-Reihe, eine relativ große Menge an PS freisetzt. Somit wird hier am ehesten ein Einfluss der Porosität vermutet.

Für die ausgewaschenen Proben liegt ein bimodales Porensystem vor, wobei sich die kurze Lebenszeit τ_3 mit zunehmender Extraktionszeit kaum ändert und relativ konstant zwischen 1.6 ns (200 min) und 1.9 ns (0 min) liegt. Die Werte für die Positron-Lebenszeiten τ_3 und τ_4 und die jeweiligen Intensitäten sind in Tab. 16 angegeben. Die Probe, bei der PS nicht extrahiert wurde, zeigt nur die Lebenszeit-Komponente τ_3 für die kleineren Poren. Die Positron-Lebenszeit τ_4

nimmt mit zunehmender Auswaschzeit bis zu einem Maximum von $\tau_4 = 10.5$ ns bei der Auswaschzeit von 450 min zu und geht dann wieder auf $\tau_4 = 6.1$ ns zurück (s. Abb. 38).

Tab. 16: Positron-Lebenszeiten und Intensitäten der Probe **MTSPS05** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%	τ_4 /ns	I_4 /%
0 min	1.9	5.9	-	-
150 min	1.6	5.5	7.3	2.0
200 min	1.6	4.9	8.4	2.0
450 min	1.8	4.8	10.5	3.4
16 h	1.7	5.6	6.1	2.4

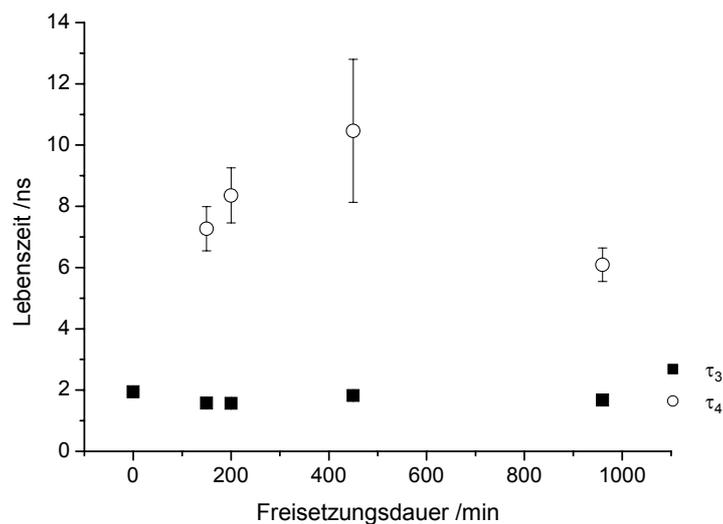


Abb. 38: Positron-Lebenszeiten der Probe **MTSPS05** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die jeweiligen Intensitäten sind in Abb. 39 dargestellt. Die Intensität I_3 schwankt zwischen 4.8 % und 5.9 %, während die Intensität I_4 genauso wie die dazugehörige Lebenszeit τ_4 ein Maximum bei der Auswaschzeit von 450 min zeigt.

Am deutlichsten wird die Zunahme der Porosität bei Vergleich der unausgewaschenen Probe und den Proben, bei denen PS freigesetzt wurde, denn erst dann entsteht ein bimodales Porensystem.

Eine mögliche Erklärung für den Verlauf der Positron-Lebenszeit τ_4 und der dazugehörigen Intensität in Abhängigkeit von der Auswaschdauer wäre ein Schrumpfen des Porensystems bei der Freisetzung von größeren Mengen PS bzw. durch die längere Einwirkung des Freisetzungsmediums. Auf eine weitergehende Untersuchung dieses Effekts wurde verzichtet, da diese Frage nicht im Zentrum des Interesses stand.

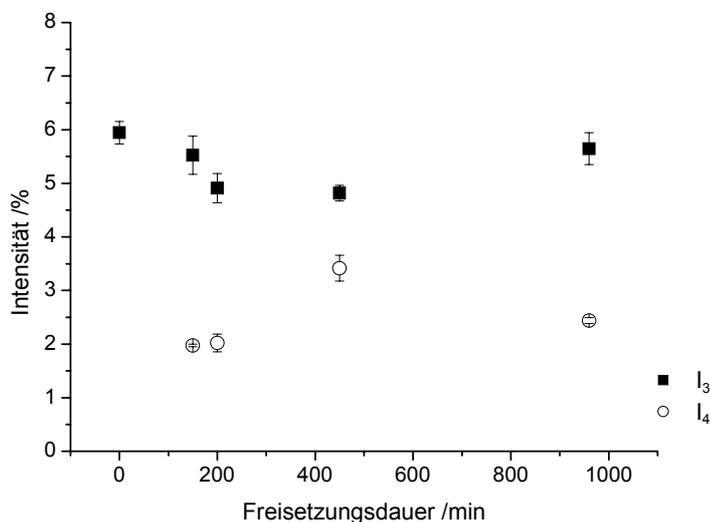


Abb. 39: Intensitäten Positron-Lebenszeiten der Probe **MTSPS05** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

7.4 Gele mit Propyltriethoxysilan als zweitem Precursor

Als weiterer Precursor wurde Propyltrimethoxysilan (PTS) mit einer längeren hydrophoben Gruppe ausgewählt. Bei der Wahl dieses organischen Rests war von Interesse, welchen Einfluss die Kettenlänge und damit die Flexibilität auf das Freisetzungsverhalten und die Porosität der Gelmaterialien ausüben.

Variiert wurden bei der Analyse der Materialien die Konzentration von PTS, der pH-Wert während der Synthese und der Wassergehalt.

7.4.1 Gelbildung bei pH = 5, 12 Stunden Reaktionszeit

In Tab. 17 sind die Stoffzusammensetzungen der Gele **PTSPS05-PTSPS07** aufgeführt. 0.9 g PS wurden in einem Gemisch aus Ethanol und HCl-Lösung (0.5 M) gelöst und zu einer Mischung aus PTS und TEOS gegeben. Zunächst bildeten sich zwei getrennte Phasen aus, die sich nach wenigen Minuten auflösten, sodass eine homogene, klare und gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 1-2 vorlag. Die Lösungen wurden mit Parafilm verschlossen und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurde 1 mL NH_3 -Lösung (1.0 M) langsam zugetropft, sodass die Gelreaktion homogen bei einem pH-Wert von ca. 5 ablief. Wenn der pH-Wert an der Eintropfstelle lokal zu hoch ist, fällt umgehend Persantin aus. Eine gleichmäßige Verteilung und Einlagerung von Persantin ist dann vermutlich nicht mehr gegeben. Bei den folgenden Gelen ist aus diesem Grund eine weniger konzentrierte NH_3 -Lösung (0.5 M) verwendet worden, was die Kontrolle der Synthese vereinfachte. Nach weiteren 3 h Rühren wurde die Substanz bei Raumtemperatur für den Gelprozess aufbewahrt. Mit steigendem Gehalt an PTS nimmt die Gelzeit zu. Die Kondensation des Reaktionsgemisches TEOS:PTS verläuft mit zunehmender PTS-Konzentration folglich deutlich langsamer.

Tab. 17: Stoffmengenverhältnis der Proben der PTS-Reihe. Die Synthese verläuft nach der zweistufigen Reaktionsführung. Das Verhältnis von TEOS:PTS wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	PTS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
PTSPS05	1	0.2	4.80	0.043	4.67	0.050	< 3
PTSPS06	1	0.25	4.80	0.045	4.97	0.050	< 5
PTSPS07	1	0.33	4.80	0.046	5.13	0.050	< 6

In Abb. 40 ist die Wirkstofffreisetzung dieser drei Hybridgele dargestellt.

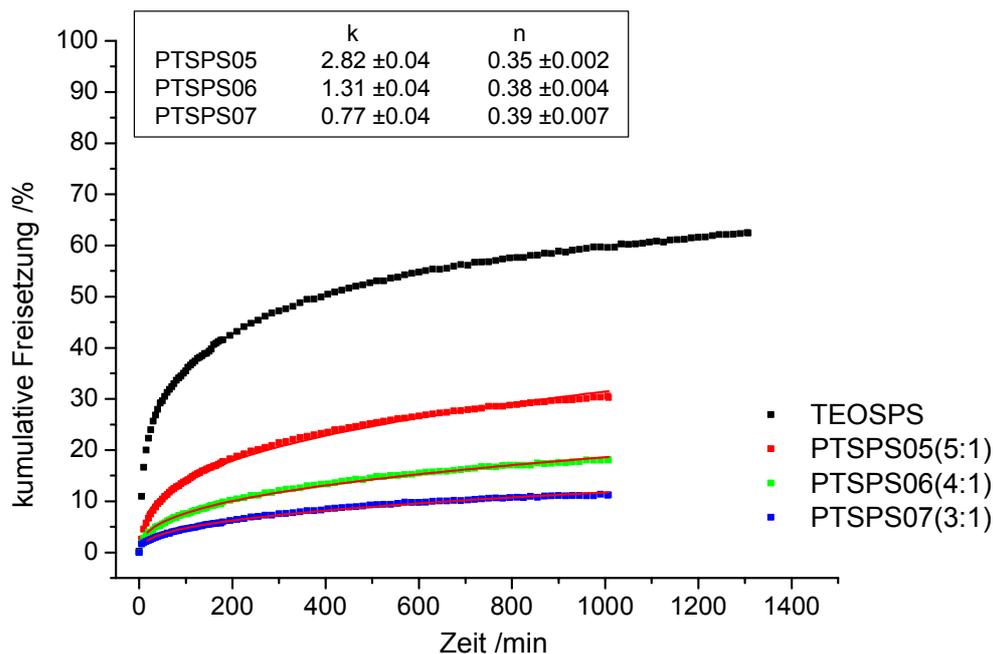


Abb. 40: Freisetzungsergebnis der Proben der PTS-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:PTS angegeben. Die roten Linien zeigen die Anpassungen nach dem kinetischen Modell von PEPPAS (Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n).

Die Gele, in die als organischer Rest eine Propylgruppe eingebaut ist, zeigen ebenfalls eine Retardierung bei der Freisetzung von Persantin. Verglichen mit den Ergebnissen der Proben der MTS-Reihe wird die Freisetzung noch stärker verzögert und auch die maximal freigesetzte Menge an PS ist geringer. Je höher die Konzentration an PTS im Gel ist, desto flacher verläuft das Freisetzungsprofil, was auch durch die abnehmende Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k beschrieben wird. Die Wirkstofffreisetzung der Gele der PTS-Reihe verläuft anders als bei den Gelen der MTS-Reihe ohne einen Burst-Effekt, sondern ist schon zu Beginn verzögert.

Die Vernetzung der Q- und T-Monomere wurde erneut mit Hilfe der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie untersucht. In Tab. 18 sind die Linienintensitäten der chemischen Verschiebungen der T- und Q-Baugruppen der Gelmaterialien zusammengestellt.

Tab. 18: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele **PTSPS05-PTSPS07**.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	∑ T /%	∑ Q /%
PTSPS07(3:1)	11.5	6.8	2.9	18.6	60.2	18.3	82.7
PTSPS06(4:1)	8.8	6.7	5.8	23.0	55.7	15.5	84.5
PTSPS05(5:1)	6.8	6.0	4.2	24.4	58.6	12.8	87.2

Die entsprechenden NMR-Spektren sind in Abb. 88 im Anhang dargestellt. Der Anteil der T-Baugruppen ist in allen drei Proben, verglichen mit dem Syntheseverhältnis TEOS:PTS, geringer als erwartet. Es werden offensichtlich nur jeweils ca. 75 % des zweiten Precursors (PTS) in das Gelgerüst eingebaut. PTS hydrolysiert und kondensiert vermutlich langsamer als TEOS, wird deshalb nicht vollständig vernetzt und verdampft während der Gelbildung bzw. der Trocknung. Mit zunehmendem Anteil an PTS in der Synthese nimmt der Anteil an T²-Baugruppen im Gegensatz zu T³-Baugruppen im Gelgerüst zu, was diese Vermutung unterstützt.

7.4.2 Gelbildung bei pH = 5, 3 Tage Reaktionszeit

Die Gele der **PTSPS10**, **PTSPS11** und **PTSPS13**, deren Stoffmengenverhältnis in Tab. 19 angegeben ist, wurden auf sehr ähnliche Weise wie die Proben **PTSPS05-PTSPS07** dargestellt. Die Reaktionszeit vor Zugabe von NH_3 (aq.) war mit 3 Tagen länger und die NH_3 -Lösung (0.5 M) war nicht so konzentriert.

Tab. 19: Stoffmengenverhältnis der Proben der PTS-Reihe. Die Synthese verläuft nach der zweistufigen Reaktionsführung. Das Verhältnis von TEOS:PTS wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	PTS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
PTSPS10	1	0.1	1.18	0.041	4.60	0.050	0.5
PTSPS11	1	0.2	1.29	0.045	5.00	0.053	3
PTSPS13	1	0.33	1.33	0.047	5.17	0.055	14

PS wurde in Ethanol und HCl-Lösung (0.5 M) gelöst und zu einer Mischung aus PTS und TEOS gegeben. Die Lösungen wurden, anders als bei den ersten

Proben, bei einem pH-Wert von 1.6 für drei Tage luftdicht verschlossen gerührt. Danach wurde tropfenweise NH_3 -Lösung (0.5 M) zugefügt, bis der pH-Wert für alle Lösungen bei ca. 5 lag. Durch die Verwendung von weniger konzentrierter NH_3 -Lösung konnte der pH-Wert besser kontrolliert werden. Die homogenen Gemische wurden für 1 h gerührt und für den Gelprozess bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Wie schon bei den vorangegangenen Proben der PTS-Reihe beobachtet nimmt die Gelzeit mit steigendem PTS-Gehalt zu.

In Abb. 41 sind die Freisetzungsergebnisse dieser Proben dargestellt.

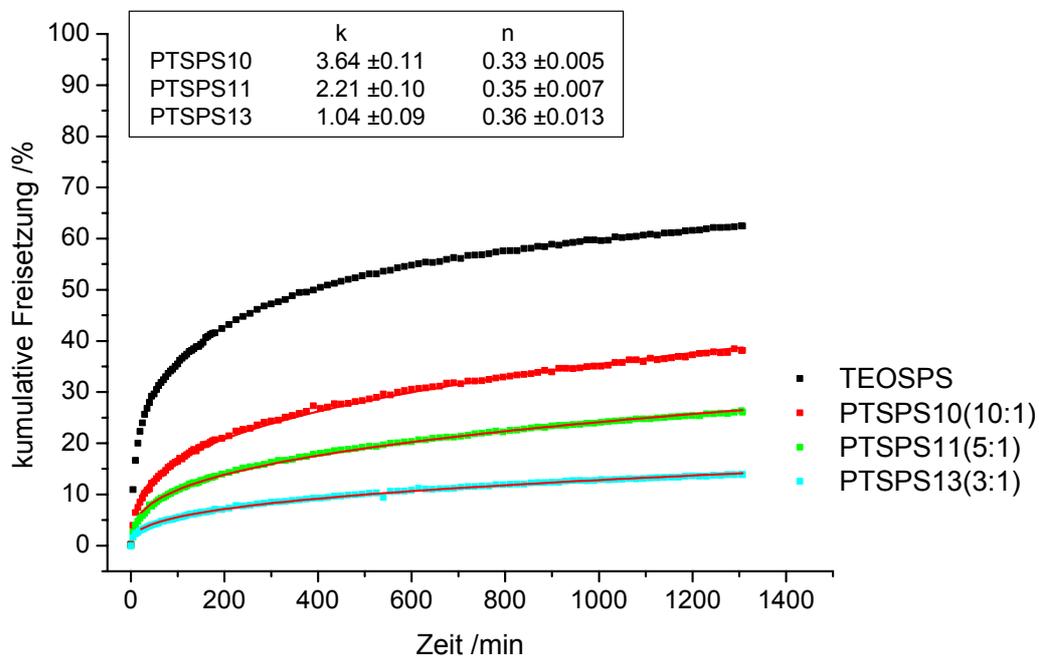


Abb. 41: Freisetzungsergebnis der Proben der PTS-Reihe. Im Kasten sind die Parameter der kinetischen Anpassung an das Modell von PEPPAS gezeigt und in Klammern ist das Verhältnis TEOS:PTS angegeben.

Die unterschiedliche Rührdauer vor und nach Zugabe von NH_3 -Lösung scheint nur einen geringen Einfluss auf die Eigenschaften der Gele zu haben, die für die Freisetzung verantwortlich sind. Die Proben **PTSPS13** und **PTSPS07** (TEOS:ATS = 3:1) und die Proben **PTSPS11** und **PTSPS05** (TEOS:PTS = 5:1) zeigen ein sehr ähnliches Freisetzungsprofil. Die Werte für den Diffusions-

exponenten n und die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k liegen ebenfalls in der gleichen Größenordnung.

Die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante nimmt, wie schon beobachtet, mit zunehmendem PTS-Gehalt ab.

Auch bei diesen drei Proben wird deutlich, dass mit steigendem Anteil an PTS im Gelnetzwerk die Retardierung der Wirkstofffreisetzung zunimmt. Bei den Proben **PTSPS07** und **PTSPS13** werden weniger als 15 % PS über den Zeitraum von mehr als 1000 min freigesetzt.

Das deutet darauf hin, dass PS sehr fest im Gelgerüst gebunden ist. Darüber hinaus reagiert die Gelmatrix durch die Propylgruppen vermutlich sehr hydrophob und das wässrige Freisetzungsmittel dringt daher schlechter in die Poren ein. Durch die abweisende Wirkung gegenüber dem wässrigen Freisetzungsmittel kann der Wirkstoff nicht so einfach aus der Gelmatrix herausgelöst werden.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie sind im Anhang dargestellt und unterstützen und zeigen ebenfalls, dass PTS nicht vollständig in das Gelgerüst eingebaut wird (s. Anhang Tab. 49, Abb. 89).

7.4.3 Saure Reaktionsführung, pH = 1-2, Gelbildung bei 50 °C

Die Stoffmengenverhältnisse der Gele, die unter der sauren Reaktionsführung dargestellt wurden, sind in Tab. 20 angegeben (PT-Reihe).

Tab. 20: Stoffmengenverhältnis der Proben der PT-Reihe. Die Synthese verläuft nach der sauren Reaktionsführung, ohne dass der pH-Wert in der Synthese variiert wird.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	PTS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
PT5-0	1	0.2	1.20	0.042	4.66	0.050	< 1
PT5-1	1	0.2	1.20	0.042	4.66	0.050	< 1
PT2-0	1	0.5	1.50	0.052	5.82	0.062	< 1
PT2-1	1	0.5	1.50	0.052	5.82	0.062	< 1

Ähnlich wie bei den zuvor behandelten Gelen wurden TEOS und PTS vermischt. Zu dieser Lösung wurde dann eine Lösung aus PS, Ethanol und HCl (0.5 M) gegeben. Zunächst lagen zwei Phasen vor, die sich aber nach wenigen Minuten zu einer homogenen Lösung vermischt haben. Der pH-Wert betrug 1.5. Die Lösungen wurden für 1 h ohne Abdeckung gerührt und anschließend offen bei 40 °C im Trockenschrank zur Gelreaktion gebracht. Die Proben **PT5-0** und **PT5-1** bzw. **PT2-0** und **PT2-1** sind jeweils identisch in der Synthese. Anhand dieser Gele wird beispielhaft die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verdeutlicht.

In Abb. 42 sind die Freisetzungprofile dieser Gele dargestellt.

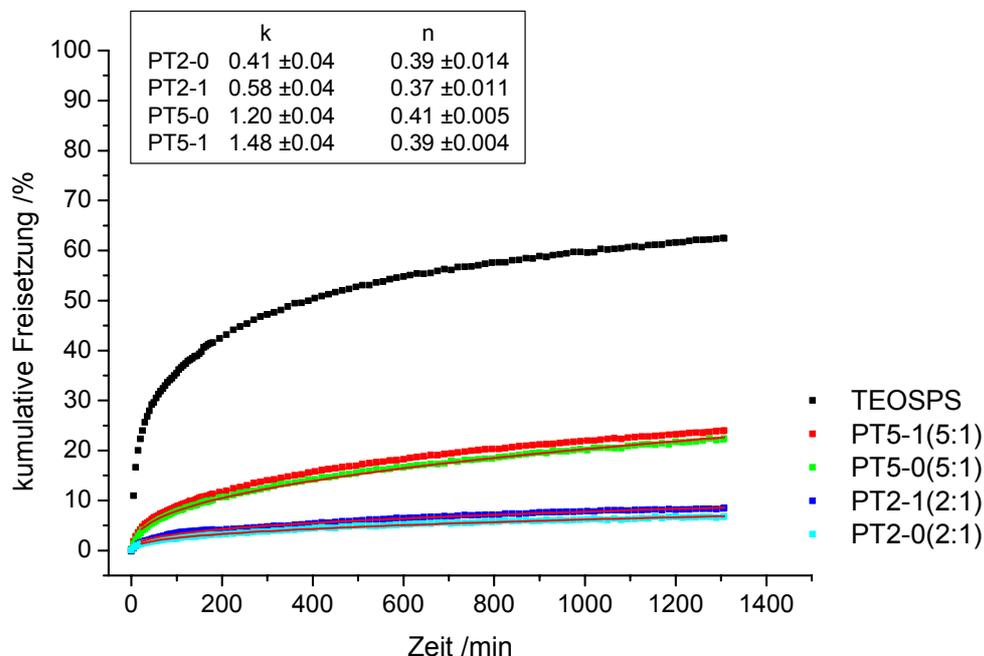


Abb. 42: Freisetzungprofile der Gele der PT-Reihe. Jeweils zwei Gele (**PT5-0**, **PT5-1**) (**PT2-0**, **PT2-1**) sind in der Synthese identisch und verdeutlichen die Reproduzierbarkeit. Sie sind auf dem sauren Syntheseweg dargestellt.

Die Reproduzierbarkeit wird bei den Proben **PT5-0** und **PT5-1** bzw. **PT2-0** und **PT2-1** deutlich, da die Freisetzungprofile annähernd deckungsgleich verlaufen. Bei dem Vergleich der Freisetzungprofile der Proben **PT5-0**, **PTSPS05** und **PTSPS11**, die alle mit einem TEOS:PTS-Verhältnis von 5:1 hergestellt wurden, fällt auf, dass die Freisetzungskurve von **PTSPS5-0** etwas flacher verläuft.

Diese Beobachtung wird auch durch die kleinere Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante von $k = 1.2$ unterstützt. Die Parameter für den Diffusions-exponenten n sind für die Proben, die im sauren Milieu hergestellt wurden leicht höher, d.h., dass das Freisetzungsprofil etwas linearer verläuft.

Der pH-Wert und die höhere Reaktionstemperatur üben also keinen starken Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus.

Die Ergebnisse ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie sind im Anhang in Abb. 90 und Tab. 50 dargestellt. Die Linienintensitäten stimmen relativ genau mit dem Syntheseverhältnis überein. Es ist der gleiche Einfluss des pH-Wertes zu beobachten, der auch schon bei den Proben der TPS-Reihe diskutiert wurde (s. Kap. 7.2). Bei geringerem pH-Wert nimmt der Anteil der Q^3 -Baugruppen zu und mit dem Auswaschvorgang verschiebt sich das Verhältnis der Q^3 - zu Q^4 -Baugruppen.

7.4.4 Unterschiedliches Verhältnis von Siloxan-Derivat: H_2O (Syntheseparameter: R)

Bei diesen Proben, deren Stoffmengenverhältnis in Tab. 21 aufgeführt ist, wurde die Konzentration an H_2O variiert (R = 3, 6, 10).

Tab. 21: Stoffmengenverhältnis der Proben der PTW-Reihe. Die Synthese verläuft nach der sauren Reaktionsführung und das Verhältnis von Siloxan: H_2O (R-Wert) wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	PTS:	EtOH:	HCl:	H_2O (R):	PS	
PTW4-1	1	0.25	4	0.042	3.75 (3)	0.052	< 1
PTW4-2	1	0.25	4	0.042	7.53 (6)	0.052	< 1
PTW4-3	1	0.25	4	0.052	12.50 (10)	0.052	< 1

PS wurde ebenfalls in Ethanol und HCl (0.5 M) gelöst und zu einem Gemisch aus TEOS und PTS gegeben. Da sich der pH-Wert durch die unterschiedliche Konzentration an H_2O veränderte, wurde er in allen drei Proben durch die Zugabe von HCl konz. bei 2-3 gehalten. Die Lösungen wurden für 4 h

verschlossen gerührt und dann im Trockenschrank für die weitere Reaktion bei 50 °C offen temperiert.

Die Freisetzungsergebnisse sind in Abb. 43 dargestellt.

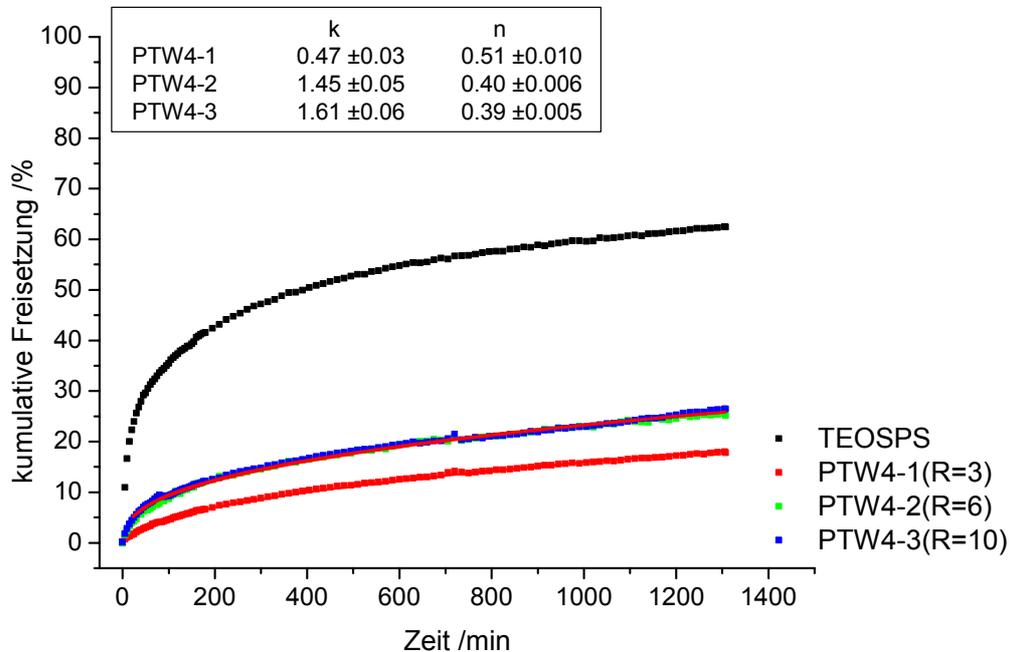


Abb. 43: Freisetzungsergebnis der Proben mit PTS als zweitem Startreagenz. In Klammern ist das Verhältnis Siloxan:H₂O (R-Wert) angegeben. Das Verhältnis TEOS:PTS = 4:1 ist in allen Gelen der PTW-Reihe gleich.

Eine höhere Wasserkonzentration führt erkennbar zu einer beschleunigten Freisetzung, wobei diese immer noch deutlich unter der von **TEOSPS** liegt. Bei der Probe **PTW4-1** lag das Verhältnis von Wasser zu Siloxan-Derivat mit R = 3 unterhalb der nötigen stöchiometrischen Menge, die für die Hydrolyse notwendig ist. Offenbar führt die geringe Wasserkonzentration zu einer Gelstruktur, die einen stärker retardierenden Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung hat. Demgegenüber sind die Freisetzungprofile der beiden übrigen Gele der PTW-Reihe nahezu identisch (s. Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante und Diffusionsexponent).

Das deutet darauf hin, dass sich bei der Überschreitung eines bestimmten R-Wertes die Geleigenschaften, die für die Freisetzung verantwortlich sind, nicht mehr verändern. Der Freisetzungsverlauf von **PTW4-2** und **PTW4-3** ist

vergleichbar mit dem der Probe **PTSPS06**, die ebenfalls mit einem TEOS:PTS Verhältnis von 4:1 und einem R-Wert von größer als 5 synthetisiert wurde. Darüber hinaus wurde der Gelprozess der Gele der PTW-Reihe im Trockenschrank durchgeführt. Die Temperatur während der Synthese scheint ebenfalls auf die Freisetzungsergebnisse keinen entscheidenden Einfluss zu nehmen.

Die Diffusionsexponenten sind bei allen Proben der PTS-Reihe sehr ähnlich und liegen geringfügig unterhalb des Wertes $n = 0.43$, der bei Fickscher Diffusion erhalten wird. Lediglich die Probe **PTW4-1** zeigt mit $n = 0.5$ einen höheren Diffusionsexponenten, setzt mit weniger als 15 % aber nur eine sehr geringe Menge an PS frei.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie der Proben **PTW4-1** bis **PTW4-3** sind im Anhang in Tab. 51 und Abb. 91 gezeigt.

7.4.5 Porosität der Gele der PTS-Reihe

Ausgewählte Proben wurden mit Hilfe der Stickstoffadsorption und der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy untersucht.

7.4.5.1 Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen

Die Ergebnisse der Stickstoffadsorption der Proben **PTSPS05-PTSPS07** sind in den Abb. 44, Abb. 45 und Abb. 46 dargestellt. Verglichen wird die Stickstoffadsorption der unbehandelten Probe mit der nach dem Freisetzungsvorgang (**G**). Darüber hinaus sind die Gele mit 1.0-molarer HCl-Lösung ausgewaschen worden (**G1**) und anschließend ebenfalls untersucht worden.

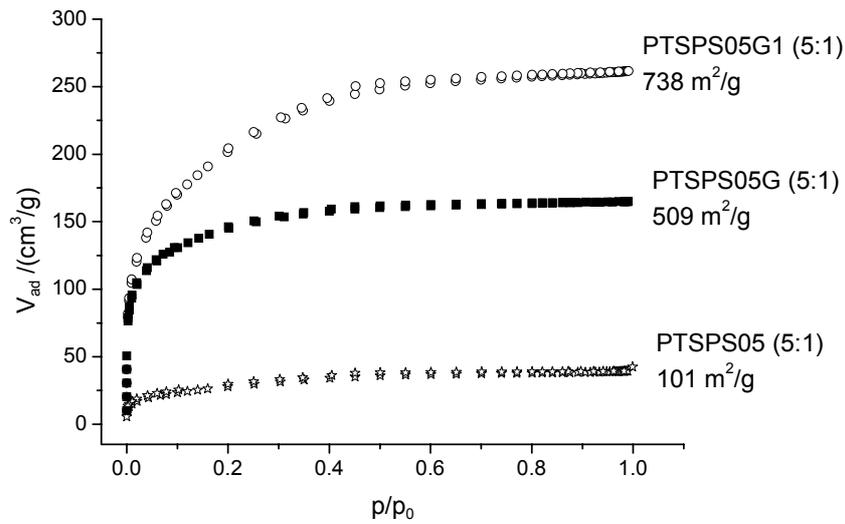


Abb. 44: Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **PTSPS05** (unbehandelt), **PTSPS05G** (0.1 % HCl) und **PTSPS05G1** (1.0 M HCl). Die spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert.

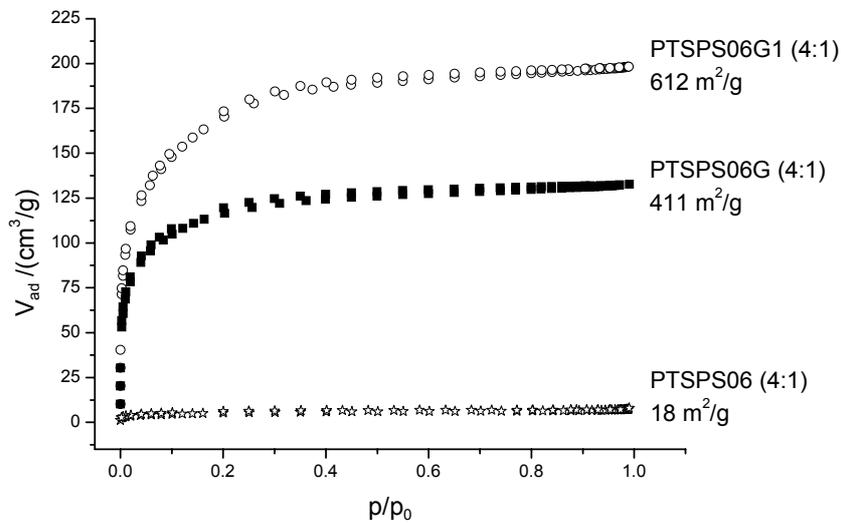


Abb. 45: Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **PTSPS06** (unbehandelt), **PTSPS06G** (0.1 %HCl) und **PTSPS06G1** (1.0 M HCl). Die spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert.

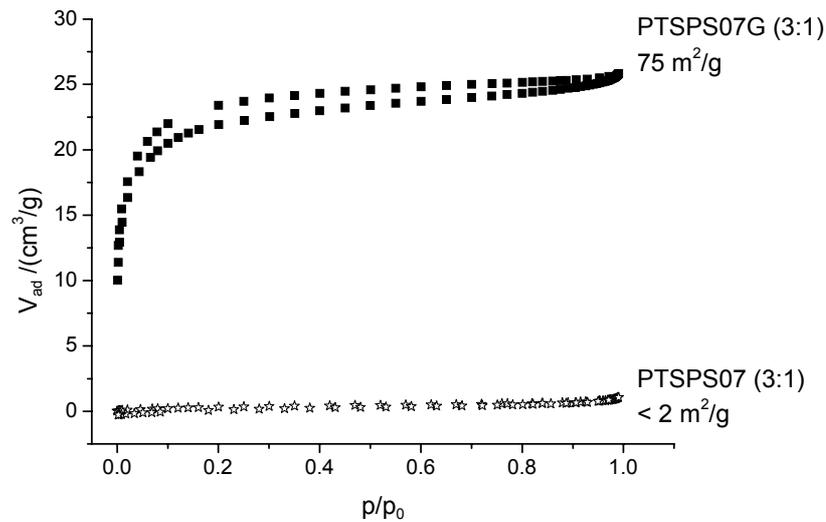


Abb. 46: Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **PTSPS07** (unbehandelt), **PTSPS07G** (0.1 %HCl). Die spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert.

Die Porosität nimmt genauso wie bei den Proben der MTS-Reihe mit dem Auswaschvorgang zu, d.h. die Trägermaterialien zeigen, nachdem PS freigesetzt wurde, eine größere spez. Oberfläche. In Tab. 22 sind die spez. Oberflächen, die nach der BET-Methode ermittelt wurden, für verschiedene Gele der PTS-Reihe angegeben.

In Abb. 44 sind im Vergleich die Proben **PTSPS05** (unbehandelt), **PTSPS05G** (0.1 % HCl) und **PTSPS05G1** (1.0 M HCl) gezeigt. Auch die unbehandelte Probe zeigt eine geringe Porosität, wobei die Größe der spez. Oberfläche vergleichbar ist mit der der Referenzprobe **TEOSPS**, die nur mit TEOS als Startreagenz synthetisiert wurde. Auch die ausgewaschenen Proben **TEOSPSG** und **PTSPS05G** haben eine vergleichbar große spez. Oberfläche.

Die Probe **PTSPS05G1**, ausgewaschen in 1.0-molarer HCl-Lösung, zeigt dagegen eine deutlich größere Adsorption. Der Verlauf der Adsorptionsisothermen deutet hier auf mesoporöse Anteile hin, da die Isotherme im Bereich $0 < p/p_0 < 0.4$ etwas flacher verläuft. Außerdem zeigt der mittlere Porendurchmesser von 2.55 nm, ermittelt nach der BJH-Methode, ebenfalls das Auftreten von Mesoporen an. Für die Proben **PTSPS05** und **PTSPS05G** liegt der Porendurchmesser deutlich unterhalb von 2 nm.

In Abb. 45 sind die Adsorptionsisothermen für die Probe **PTSPS06** dargestellt. Vergleichbar den Proben der MTS-Reihe nimmt auch hier die Porosität mit zunehmendem Gehalt an PTS in der Probe ab. Die spez. Oberfläche der unausgewaschenen Probe **PTSPS06** (TEOS:PTS = 4:1) ist mit $18 \text{ m}^2/\text{g}$ deutlich geringer als bei der Probe **PTSPS05** (TEOS:PTS = 5:1, $101 \text{ m}^2/\text{g}$). Auch die Porosität der ausgewaschenen Proben ist bei dem Gel **PTSPS05G** größer.

Die Ergebnisse der Adsorptionsuntersuchung der Probe **PTSPS07** (s. Abb. 46) unterstützen die Hypothese, dass mit steigender PTS-Konzentration die spez. Oberfläche der Gelproben abnimmt. Die unbehandelte Probe, die noch mit der vollständigen Menge an PS beladen ist, zeigt mit einer spez. Oberfläche kleiner als $2 \text{ m}^2/\text{g}$ keine Porosität und auch nach der Wirkstofffreisetzung steigt die spez. Oberfläche lediglich auf $76 \text{ m}^2/\text{g}$ an.

Je größer die Konzentration an PTS im Hybridgel ist, desto geringer sind die Wirkstofffreisetzung und die Zunahme an Porosität durch die Abgabe an PS.

Die Porosität nimmt bei den Proben, die mit PTS als zweitem Precursor hergestellt wurden, deutlich stärker zu als bei den Proben, die mit MTS als zweitem Precursor synthetisiert wurden. Darüber hinaus zeigen auch schon die unbehandelten Proben eine stärkere Adsorption als die Proben der MTS-Reihe. Die spez. Oberfläche von $411 \text{ m}^2/\text{g}$ für **PTSPS06G** (TEOS:PTS = 4:1) ist mehr als doppelt so groß wie der Wert von $170 \text{ m}^2/\text{g}$, der für **MTSPS07G** gemessen wird.

In Abb. 47 sind die Stickstoffadsorptionsisothermen Proben **PTSPS10G-PTSPS13G** dargestellt. Der Unterschied dieser Proben im Vergleich zu den vorangegangenen besteht in der längeren Reaktionszeit, bevor durch die Zugabe von NH_3 (aq.) der pH-Wert erhöht wurde.

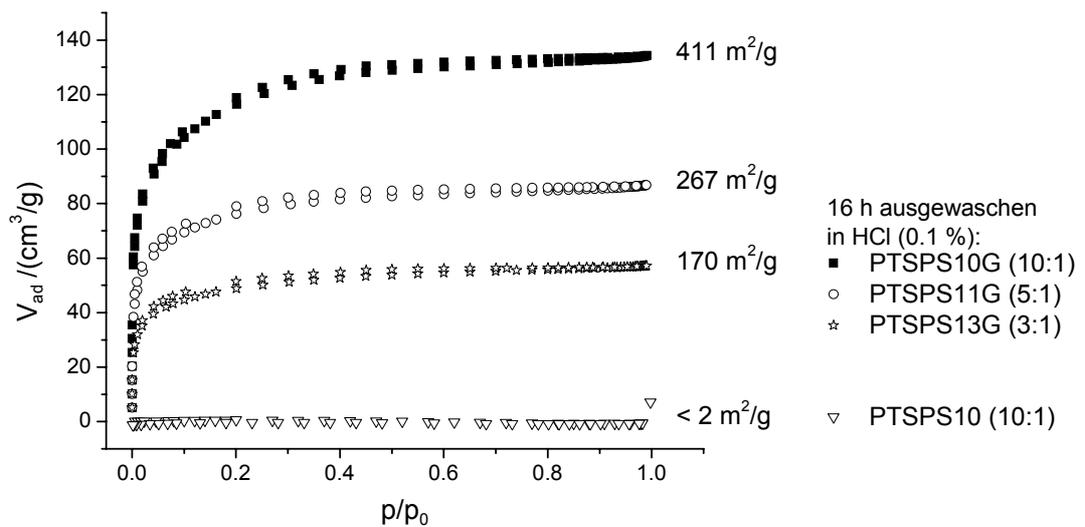


Abb. 47: Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **PTSPS10G-PTSPS13G**. Die spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert. Als Vergleich ist die Adsorptionsisotherme der unbehandelten Probe **PTSPS10** dargestellt.

Anders als bei der Probe **PTSPS05** (TEOS:PTS = 5:1; spez. Oberfläche $105 \text{ m}^2/\text{g}$) zeigt die Probe **PTSPS10** (TEOS:PTS = 10:1; spez. Oberfläche $< 2 \text{ m}^2/\text{g}$) nur eine sehr geringfügige Stickstoffadsorption, obwohl das Verhältnis TEOS:PTS größer war. Das größere Verhältnis TEOS:PTS sollte, wie durch die vorangegangenen Untersuchungen gezeigt worden ist, eigentlich zu einer stärkeren Porosität führen.

Die unterschiedliche Dauer der Reaktionszeit bei saurem pH-Wert scheint die Ursache für diesen Effekt zu sein. Offensichtlich wurde durch die längere Synthesedauer ein kompakteres und weniger poröses Hybridgel erhalten.

Die Proben der PT-Reihe, die mit Hilfe der sauren Reaktionsführung synthetisiert wurden, zeigen alle, sowohl vor als auch nach dem Auswaschvorgang, lediglich eine sehr geringe spez. Oberfläche (s. Tab. 22).

Da die Freisetzungsprofile der Proben, die mit unterschiedlicher Reaktionsführung hergestellt wurden, sich nur wenig unterscheiden, scheint die Wirkstofffreisetzung in erster Linie durch die hydrophoben Propylseitenketten beeinflusst zu werden. Die Porosität hat hier einen geringeren Effekt auf die Extraktion von PS.

Tab. 22: Spez. Oberfläche für bestimmte Gele der PTS-Reihe.

Probe	spez. Oberfläche (BET) /m ² g ⁻¹
PTSPS05 (5:1)	102
PTSPS05G (5:1)	509
PTSPS05G10 (5:1)	738
PTSPS06 (4:1)	19
PTSPS06G (4:1)	411
PTSPS06G10 (4:1)	613
PTSPS07 (3:1)	< 2
PTSPS07G (3:1)	76
PTSPS10G (10:1)	411
PTSPS11G (5:1)	267
PTSPS13G (3:1)	170
PT2-0G (2:1)	< 2
PT2-1G (2:1)	< 2
PT5-0G (5:1)	< 2
PT5-1G (5:1)	< 2

7.4.5.2 Ergebnisse der PALS-Untersuchung des Gels PTSPS10

Die Abb. 48 und Abb. 49 zeigen die Ergebnisse der PALS-Untersuchungen der Probe **PTSPS10** (TEOS:PTS = 10:1) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer. Da diese Probe verglichen mit den übrigen Proben der PTS-Reihe eine relativ große Wirkstofffreisetzung zeigt, ist dieses Gel für eine nähere Untersuchung der Porosität ausgewählt worden.

Es tritt erneut ein bimodales Porensystem auf, vergleichbar mit der Probe **MTSPS05** (s. Kap. 7.3.1.2). Die Werte für die Lebenszeit-Komponenten und Intensitäten sind in Tab. 23 aufgeführt.

Die Werte für die kurze Lebenszeit-Komponente τ_3 liegen zwischen 1.5 ns und 2.0 ns und zeigen keine eindeutige Beziehung zur Freisetzungsdauer. Die längeren Positron-Lebenszeiten und die damit verbundenen Porengrößen zeigen eine geringfügige Zunahme mit steigender Auswaschdauer.

Tab. 23: Positron-Lebenszeiten und Intensitäten der Probe **PTSPS10** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%	τ_4 /ns	I_4 /%
0 min	2.0	4.3	-	-
105 min	1.6	6.1	6.8	1.9
200 min	1.6	6.4	7.2	2.4
540 min	1.5	6.8	7.0	3.2
960 min	1.8	5.9	9.9	3.4

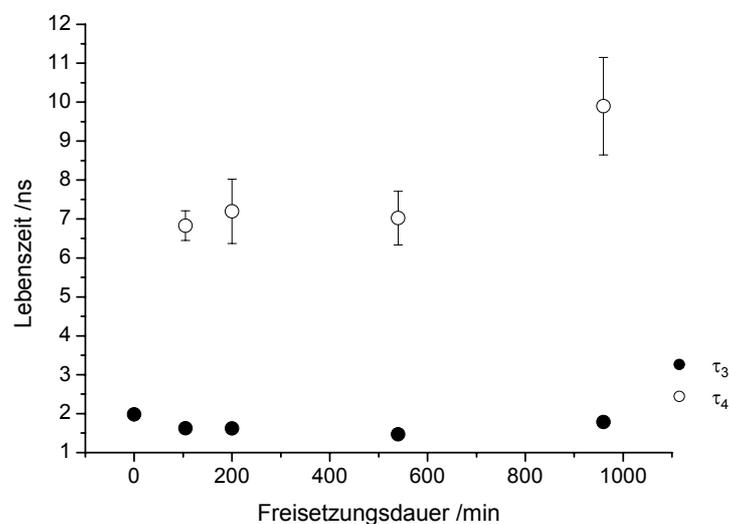


Abb. 48: Positron-Lebenszeiten der Probe **PTSPS10** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die Lebenszeit τ_4 beträgt für die Auswaschdauer von 960 min 9.9 ns und ist somit deutlich höher als der Wert für τ_4 bei der Probe **MTSPS05**, die ebenfalls für 960 min ausgewaschen wurde. Die Intensität der Positron-Lebenszeit τ_4 für diese Probe (3.4 %) ist ebenfalls, verglichen mit der der Probe **MTSPS05** (2.4 %), etwas größer. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Stickstoffadsorption, denn auch hier wurde für die Probe, die mit PTS synthetisiert wurde, eine größere Porosität festgestellt.

Die Intensitäten für die Lebenszeit-Komponenten sind in Abb. 49 dargestellt. Mit zunehmender Auswaschdauer steigt die Intensität der Lebenszeit-Komponente τ_4 leicht an, das heißt, dass die Anzahl der größeren Poren zunimmt. Die

Intensität der kleineren Lebenszeit-Komponente ändert sich sehr wenig mit zunehmender Auswaschzeit.

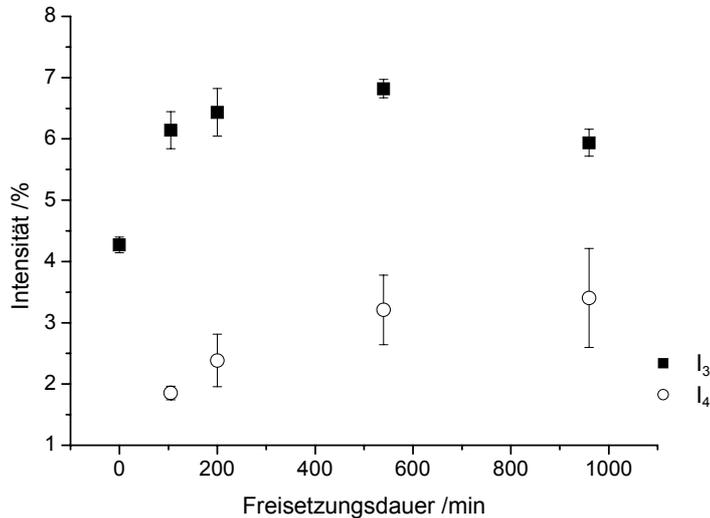


Abb. 49: Intensitäten der einzelnen Lebenszeit-Komponenten der Probe **PTSPS10** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Vergleichbar den Ergebnissen der Stickstoffadsorption zeigt die unbehandelte Probe kaum Porosität und lediglich die kürzere Positron-Lebenszeit τ_3 . Nach dem Auswaschvorgang nimmt die Porosität ähnlich wie bei der Stickstoffadsorption zu und es entstehen größere Poren.

7.5 Gele mit einem aromatischen T-Monomer als Ausgangssubstanz

Um noch stärker Einfluss auf die Porosität der Materialien ausüben zu können, sind im Folgenden T-Monomere mit einer aromatischen Restgruppe in das Gelgerüst eingebaut worden. Durch diese aromatischen Restmoleküle wird die Hydrophobie der Hybridgele verändert. Darüber hinaus sollen die Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Anteilen im PS und denen der Gelmaterialien untersucht werden.

7.5.1 Gele mit Benzyltriethoxysilan als zweitem Precursor

Die Proben **BTSPS1-1** bis **BTSPS1-3** wurden ohne die Zugabe von NH_3 (0.5 M) auf dem sauren Syntheseweg hergestellt. PS wurde in HCl-Lösung (0.5 M) und Ethanol gelöst und anschließend wurde das Gemisch aus TEOS und BTS dazugegeben. Die Lösungen wurden mit Parafilm verschlossen, für 1 h gerührt und dann unverschlossen bei 50 °C im Trockenschrank temperiert. Nachdem sich ein fester Gelkörper gebildet hatte, verblieben die Substanzen noch für 3 Tage zum Trocknen im Trockenschrank. Die Probe **BTSPS1-3** wurde im Verlauf des Gelprozesses trüb und zeigte kein klares und transparentes Gel. Die Ausgangssubstanzen für die Proben **BTSPS2-1** bis **BTSPS2-3** wurden in der gleichen Reihenfolge vermischt, dann für 4 h gerührt und anschließend wurde NH_3 (0.5 M) zugegeben, bis ein pH-Wert von 4 erreicht war. Danach wurden die Lösungen für 1 h gerührt und anschließend im Trockenschrank aufbewahrt. **BTSPS2-3** ist ebenfalls ein wenig trüb geworden und zeigt einen geringen Ausfall von kristallinem PS an der Oberfläche.

Tab. 24: Stoffmengenverhältnis der Proben der BTS-Reihe. Das Verhältnis von TEOS:BTS wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
BTSPS1-1	1	0.1	1.10	0.051	5.67	0.046	1-2
BTSPS 1-2	1	0.2	1.19	0.056	6.20	0.050	1-2
BTSPS 1-3	1	0.5	1.50	0.070	7.75	0.062	1-2
BTSPS 2-1	1	0.1	1.10	0.051	5.67	0.046	1-2
BTSPS 2-2	1	0.2	1.19	0.056	6.20	0.050	1-2
BTSPS 2-3	1	0.5	1.50	0.070	7.75	0.062	1-2

Die Wirkstofffreisetzung dieser Trägermaterialien ist deutlich stärker retardiert als bei den Proben der PTS- und MTS-Reihe (s. Abb. 50). In Tab. 25 sind die Parameter der Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS dargestellt.

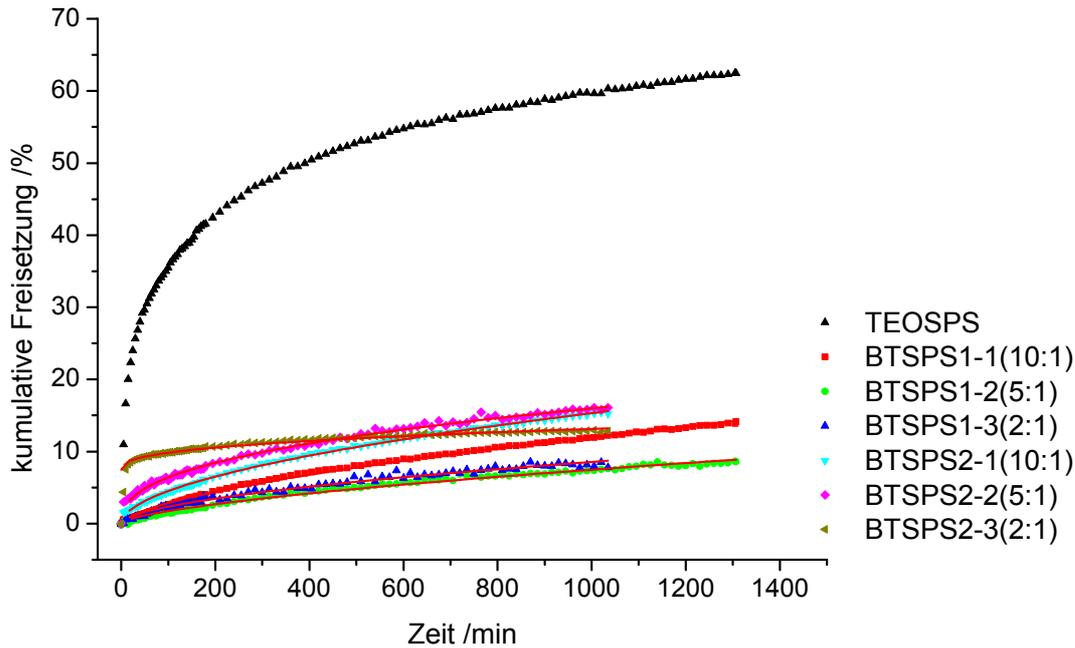


Abb. 50: Freisetzungsergebnis der Proben der BTS-Reihe. Zum Vergleich ist die Wirkstofffreisetzung der Probe **TEOSPS** dargestellt.

Tab. 25: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und Burst-Effekt Parameter b aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS für die Gele aus der BTS-Reihe.

Probe	k	n	b
BTSPS1-1	0.16 ± 0.01	0.62 ± 0.009	-
BTSPS1-2	0.09 ± 0.01	0.63 ± 0.008	-
BTSPS1-3	0.18 ± 0.01	0.56 ± 0.008	-
BTSPS2-1	0.39 ± 0.01	0.53 ± 0.004	-
BTSPS2-2	1.03 ± 0.02	0.40 ± 0.003	-
BTSPS2-3	0.40 ± 0.02	0.38 ± 0.006	7.5

Die maximalen Freisetzungsmengen aller Proben liegen unterhalb von 15 %, selbst bei einem Synthese-Verhältnis TEOS:BTS = 10:1 wird nur wenig PS freigegeben. Aus diesem Grund ist es sehr schwierig, einen Zusammenhang zwischen den Syntheseparametern und dem Freisetzungsverlauf abzuleiten. Das flache Persantinmolekül zeigt aufgrund der aromatischen Anteile vermutlich eine starke Wechselwirkung zu den aromatischen Seitenketten im Gelgerüst, sodass die Abgabe verhindert bzw. verzögert wird.

Grundsätzlich fällt auf, dass die Kurven der Proben mit höherem pH-Wert während der Synthese zu Beginn mehr PS freisetzen. Dies wird auch durch die größeren Diffusionsexponenten n deutlich. Je mehr BTS in der Probe enthalten ist, desto stärker wird die Freisetzung gebremst. Bei der Probe **BTSPS2-3** ist deutlich zu sehen, dass ein Burst-Effekt vorliegt. Dieser Effekt ist vermutlich auf PS, welches während des Gelprozesses an der Oberfläche des Gels auskristallisiert ist, zurückzuführen. Durch Röntgenbeugungsuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass kristalline Anteile von PS im Gel vorhanden waren. Offensichtlich kann bei einer hohen Konzentration von BTS nicht die komplette Menge an PS gelöst in das Gelgerüst eingelagert werden.

Die ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Proben, die mit einem Verhältnis TEOS:BTS = 5:1 synthetisiert wurden, zeigen, dass annähernd die gesamte Menge an BTS in das Gelgerüst eingebaut wurde (s. Anhang Tab. 52, Abb. 92). Die chemischen Verschiebungen der T- Baugruppen sind durch den Einfluss des Ringstromeffektes der aromatischen Seitenkette zu niedrigeren Frequenzen verschoben:

T³-Gruppe: $\delta = -71.0$ bis -71.7 ppm

T²-Gruppe: $\delta = -63.5$ bis -64 ppm.

Im Vergleich zu den übrigen Gelmaterialien ohne aromatischen Rest sind die Signale um -4 bis -6 ppm verschoben.

7.5.2 Gele mit Phenyltriethoxysilan als zweitem Precursor

PS wurde in einer Lösung aus Ethanol und HCl (0.5 M) gelöst. Ein Gemisch aus FTS und TEOS wurde langsam zugegeben und für 24 h gerührt. Der pH-Wert der Ausgangslösung betrug ca. 1.6. Durch die Zugabe von NH_3 (0.5 M) wurde der pH-Wert anschließend auf 5 angehoben, um die Kondensation zu unterstützen. Die Gele bildeten sich innerhalb von 6 h und wurden dann bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ im Trockenschrank getrocknet bis grobkörnige Xerogele entstanden waren.

Tab. 26: Stoffmengenverhältnis der Proben der FTS-Reihe. Das Verhältnis von TEOS:FTS wird variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung							t _{Gel} /h
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	pH	
FTSPS01	1	0.1	5.25	0.051	5.67	0.046	5	6
FTSPS02	1	0.2	5.25	0.051	5.67	0.050	5	6
FTSPS03	1	0.25	6.38	0.063	6.89	0.052	5	6

Die Proben, die durch Zugabe von FTS synthetisiert wurden, zeigen genauso wie die Proben der BTS-Reihe eine deutlich verringerte Wirkstofffreisetzung (s. Abb. 51).

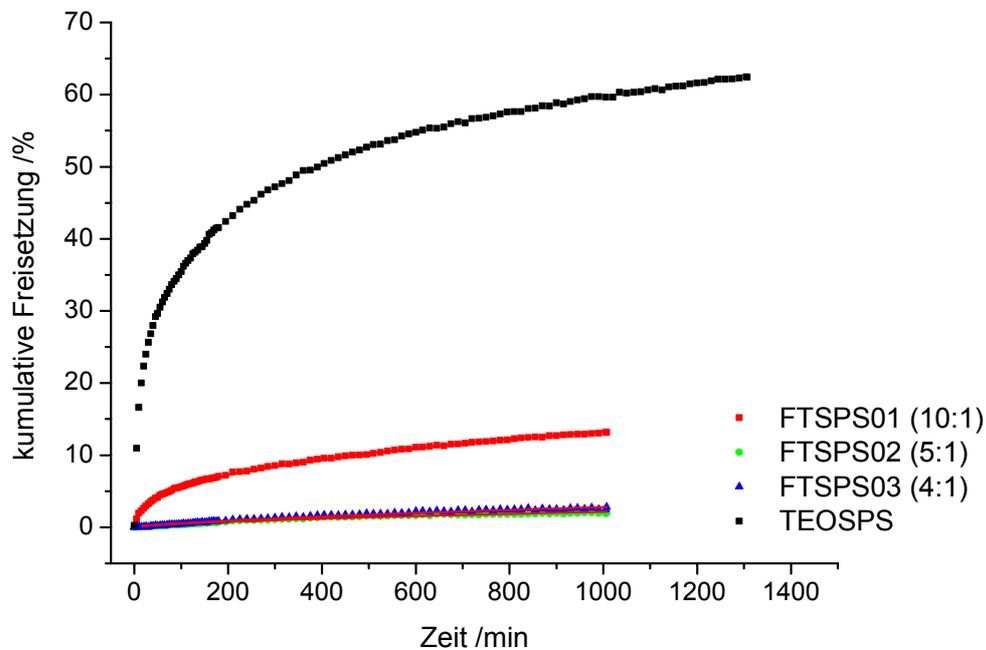


Abb. 51: Freisetzungsergebnis der Proben der FTS-Reihe.

Tab. 27: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und Burst-Effekt Parameter b aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS für die Gele aus der FTS-Reihe.

Probe	k	n
FTSPS01	0.98 ± 0.012	0.38 ± 0.002
FTSPS02	0.03 ± 0.003	0.64 ± 0.019
FTSPS03	0.02 ± 0.002	0.69 ± 0.016

Sogar bei einem relativ großen Verhältnis von TEOS:FTS = 10:1 werden in 1000 min weniger als 15 % PS abgegeben. Obwohl der pH-Wert während der Synthese relativ hoch war (pH = 5), verläuft die Wirkstofffreisetzung stark retardiert. Bei höherer Konzentration von FTS, wird die Freisetzung noch weiter verringert, wobei zwischen den TEOS:FTS-Verhältnissen von 5:1 und 4:1 kaum noch ein Unterschied zu erkennen ist, da die freigesetzte Menge nach 1060 min geringer als 5 % ist.

Ähnlich wie schon bei den Proben der BTS-Reihe zu beobachten war, ist das PS durch festere Bindungen zu den aromatischen Seitenketten des Gelnetzwerkes im Trägermaterial verankert. Als weiterer Effekt spielt ebenfalls die Hydrophobie der Gelmatrix eine Rolle. In Tab. 27 sind die Parameter der Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS angegeben. Auf eine genauere Betrachtung wird aufgrund der geringen freigesetzten Menge an PS verzichtet.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie sind im Anhang in Tab. 53 und Abb. 93 gezeigt. Die Anteile der T- und Q-Baugruppen stimmen relativ genau mit dem Verhältnis von TEOS:FTS aus der Synthese überein. Wie schon bei den Gelen mit Benzyltriethoxysilan als T-Monomer diskutiert, sind die Signale für die T-Baugruppen auch hier deutlich zu niedrigeren Frequenzen verschoben:

T³-Gruppe: $\delta = -77.5$ bis -78 ppm

T²-Gruppe: $\delta = -66.5$ bis -67.5 ppm.

Durch den Ringstromeffekt des aromatischen Rests kommt es zu einer Verschiebung um -10 bis -12 ppm.

7.5.3 Porosität der Gele mit einem aromatischen T-Monomer (BTS, FTS) als Precursor

Von beiden Probenreihen sind lediglich die Proben **BTSPS2-2(5:1)** und **FTSPS02(5:1)** mit Hilfe der Stickstoffadsorption untersucht worden. Die beiden unbehandelten Proben, die noch nicht der Wirkstofffreisetzung ausgesetzt

wurden, zeigen nur eine sehr geringe Stickstoffadsorption und damit verbunden eine spez. Oberfläche von weniger als 2 m²/g. Bei den jeweiligen ausgewaschenen Trägergelen nimmt die Porosität aber aufgrund der geringen Freisetzung des Wirkstoffs auch nur sehr geringfügig zu. Für **BTSPS2-2** beträgt sie 32 m²/g und für **FTSPS02** 19.0 m²/g.

Bei den Proben, die mit aromatischen T-Monomeren hergestellt wurden, spielt vermutlich der Einfluss der Wechselwirkungen zwischen PS und dem organisch-modifizierten Gelgerüst eine stärker ausgeprägte Rolle. Auch wenn der Anteil an BTS bzw. FTS im Gelgerüst gering ist, wird die Freisetzung deutlich verlangsamt.

7.6 Gele mit Acetoxypropyltrimethoxysilan als zweitem Precursor

Da die Verwendung von T-Monomeren mit hydrophoben, organischen Seitenketten die Wirkstofffreisetzung stark unterdrückt und verlangsamt und darüber hinaus bei allen vorangegangenen Proben nur ein Bruchteil von PS wieder freigesetzt wurde, sind im Folgenden Gele mit einem polaren organischen Rest untersucht worden (s. Abb. 52).

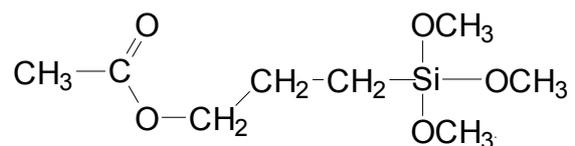


Abb. 52: T-Monomer Acetoxypropyltrimethoxysilan.

7.6.1 Gelbildung bei Raumtemperatur (ATS-Reihe, 1. Teil)

Die Synthese der Gelproben dieser Reihe von Hybridgelen wurde bis auf wenige Ausnahmen bei Raumtemperatur durchgeführt.

In einem 50 mL Becherglas wurden zunächst 900 mg fein gepulvertes PS zu einem Gemisch aus Ethanol und HCl (0.5 M) gegeben. Das Persantin löste sich nach wenigen Minuten komplett auf, und es lag eine hellgelbe, klare Lösung

vor. Um einen möglichst homogenen Gelprozess zu ermöglichen, wurden TEOS und ATS je nach Verhältnis vermischt und dann zügig zu der Lösung von PS gegeben. Zu Beginn traten zwei Phasen auf, die sich mit fortlaufender Reaktion vereinigten. Der pH-Wert dieser Lösung betrug 1-2 und fiel während der Hydrolyse um 0.5 ab, stieg aber mit fortschreitender Reaktion wieder auf den ursprünglichen Wert, der zu Beginn der Synthese vorlag, an. Die Temperatur stieg während der Hydrolyse bis auf 45 °C an und fiel dann wieder auf Raumtemperatur ab. Nach einigen Minuten entstand eine klare, optisch homogene Lösung.

Im Folgenden werden einzelne Gele zu Produktgruppen mit gleichen Synthesewegen zusammengefasst und genauer beschrieben.

7.6.1.1 Gelbildung bei pH = 6-7, 12 Stunden Reaktionszeit, zweistufige Reaktionsführung

In Tab. 28 sind die Stoffmengenverhältnisse der ersten Produktgruppe dargestellt.

Tab. 28: Syntheseverhältnis ausgewählter Gele mit ATS als zweitem Precursor.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATS04	1	0.20	4.80	0.056	10.90	-	<0.4
ATSPS04	1	0.33	5.30	0.062	6.87	0.055	1
ATSPS05	1	0.50	5.96	0.069	7.72	0.062	1
ATSPS06	1	1.00	7.94	0.093	10.28	0.083	3

Zu Beginn der Gelreaktion hatten die Lösungen einen pH-Wert von ca. 1-2. Mit zunehmender ATS-Konzentration nahm der pH-Wert geringfügig zu. Sie wurden in Bechergläsern, die mit Parafilm verschlossen waren, für 12 h langsam gerührt. Danach wurde tropfenweise NH₃-Lösung (1.0 M) zugegeben, bis ein pH-Wert von 6-7 erreicht war. Die Lösungen wurden erneut für 1 h gerührt und dann bei Raumtemperatur verschlossen aufbewahrt, bis ein starrer und klarer, gelatineartiger Gelkörper entstand. Die Gele wurden bei 50 °C im Trockenschrank für 3 Tage getrocknet, sodass als Endprodukt feste,

grobkörnige Xerogele vorlagen. Die Gele wurden gleichmäßig gemahlen und luftdicht verschlossen aufbewahrt.

Die Freisetzungsergebnisse sind in Abb. 53 dargestellt. Die Probe **TEOSPS** (s. Kap. 7.2), die in-situ mit PS beladen worden ist, aber ohne die Verwendung eines T-Monomers dargestellt wurde, wird erneut als Vergleichsprobe verwendet, um den Unterschied der Freisetzung der Hybridgele zu konventionellen Gelen zu zeigen. Darüber hinaus ist ebenfalls als Vergleich die Wirkstofffreisetzung einer physikalischen Mischung aus **TEOS1** (s. Kap. 7.2) und PS abgebildet.

Die Probe **ATS04** wurde ohne die Zugabe von PS synthetisiert und wird als Referenzprobe für die Charakterisierung eines unbeladenen Gels verwendet.

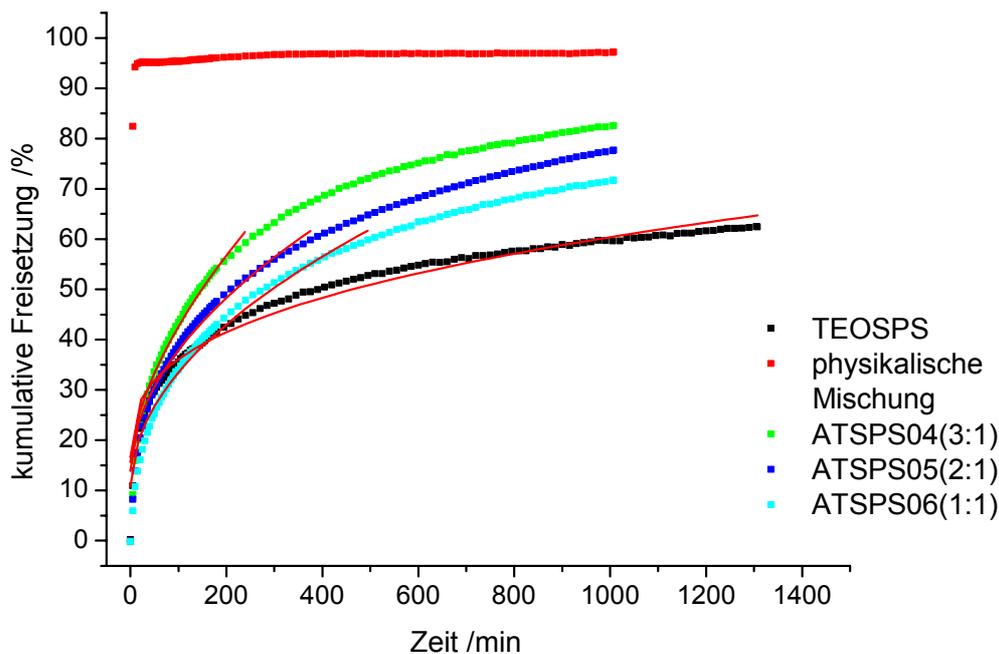


Abb. 53: Freisetzung der Gele der ATS-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich ist die Freisetzung von **TEOSPS** und einer physikalischen Mischung eines unbeladenen Gels mit PS gezeigt. Die roten Linien zeigen die Anpassungen auf Grundlage des kinetischen Modells von PEPPAS.

Tab. 29: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und der Parameter b für den Burst-Effekt aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS.

Probe	k	n	b
TEOSPS	3.85 ± 0.18	0.35 ± 0.007	16.63
ATSPS04	1.61 ± 0.15	0.61 ± 0.018	15.70
ATSPS05	2.17 ± 0.16	0.52 ± 0.014	13.90
ATSPS06	2.21 ± 0.15	0.51 ± 0.012	10.76

Zunächst wird deutlich, dass durch die Verwendung von ATS als zweitem Precursor ebenfalls eine Veränderung im Freisetzungsprofil zu erreichen ist. Der Einbau von ATS in das Gelnetzwerk führt zu einer verstärkten Freisetzung verglichen mit dem Gel, welches nur aus TEOS (**TEOSPS**) erhalten wird.

Verglichen mit der Freisetzung der physikalischen Mischung aus **TEOS1** und PS zeigen alle Xerogele eine verzögerte Freisetzung und auch nach mehr als 1000 min Auswaschdauer erreicht kein Gel eine 100-prozentige Abgabe von PS. Das Gel **ATSPS04** ist das einzige, welches in diesem Zeitraum mehr als 80 % des Wirkstoffs freisetzt. Alle Gele dieser Gruppe der ATS-Reihe zeigen, dass sie kein Konzentrationsplateau im Freisetzungsprofil anstreben, sondern auch zum Ende der Untersuchung die maximale Menge an PS noch nicht freigegeben ist.

Durch die Verwendung von ATS kann also eine völlig andere Freisetzungsrates als bei den Hybridgelen der vorangegangenen Probenreihen erreicht werden.

Die roten Linien in Abb. 53 sind die Anpassungen der Wirkstofffreisetzung an das kinetische Modell von PEPPAS (s. Kap. 5.4). Die Anpassungen wurden nur bis zu den ersten 60 % ($M_t/M_\infty \leq 0,6$) der Wirkstofffreisetzung vorgenommen, da das Modell lediglich für diesen Bereich Gültigkeit besitzt. In Tab. 29 sind die so erhaltenen kinetischen Parameter für die Freisetzung gezeigt.

Die Anpassungen sind nicht sehr gut, was auch durch den relativ großen Fehler in der Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k und im Diffusionsexponenten n deutlich wird. Dies mag auch mit dem relativ großen Parameter für den Burst-Effekt zusammenhängen.

Die Reaktion im neutralen pH-Bereich lässt sich nur schwer kontrollieren, weshalb noch keine genaue Aussage über einen Zusammenhang zwischen ATS-Konzentration und Freisetzungverlauf gemacht werden kann.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie sind im Anhang in Tab. 54 und Abb. 94 dargestellt.

Die molaren Stoffmengenverhältnisse von TEOS und ATS, die in der Synthese verwendet wurden, stimmen mit den Anteilen der erhaltenen Q- bzw. T-Baugruppen sehr gut überein. Es kann also davon ausgegangen werden, dass ATS vollständig in das Gelgerüst eingelagert ist.

7.6.1.2 Gelbildung bei pH = 5, 3 Tage Reaktionszeit bei niedrigem pH-Wert, zweistufige Reaktionsführung

Tab. 30: Syntheseverhältnis einer Reihe von Gelen mit ATS als zweitem Precursor.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATSPS10	1	0.10	4.37	0.050	10.00	0.045	1
ATSPS11	1	0.14	4.55	0.053	10.30	0.047	2
ATSPS12	1	0.20	4.80	0.056	10.90	0.050	2-3
ATSPS13	1	0.25	4.97	0.058	11.28	0.051	4
ATSPS14	1	0.50	5.99	0.070	13.60	0.062	14

Der pH-Wert der Ausgangslösung von **ATSPS10** war 1.1 und stieg mit zunehmender ATS-Konzentration bis zur Probe **ATSPS14** auf 1.4 an. Die Lösungen wurden für 3 Tage verschlossen gerührt. Danach wurde langsam NH₃ (0.5 M) zugetropft, bis, anders als bei den ersten Proben, der pH-Wert ca. 5 betrug. In diesem pH-Regime ist die Reaktion leichter zu kontrollieren. Die Lösungen wurden ebenfalls für 1 h gerührt, mit Parafilm verschlossen und bei Raumtemperatur für die Gelbildung aufbewahrt. Der Gelpunkt t_{Gel} ist sehr stark von dem Stoffmengenverhältnis TEOS:ATS abhängig. Bei einem Verhältnis TEOS:ATS = 2:1 dauert der Gelprozess 14 Tage. Die entstandenen Gelkörper werden für 3 Tage im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet und dann wie alle Proben in der Kugelmühle gemahlen.

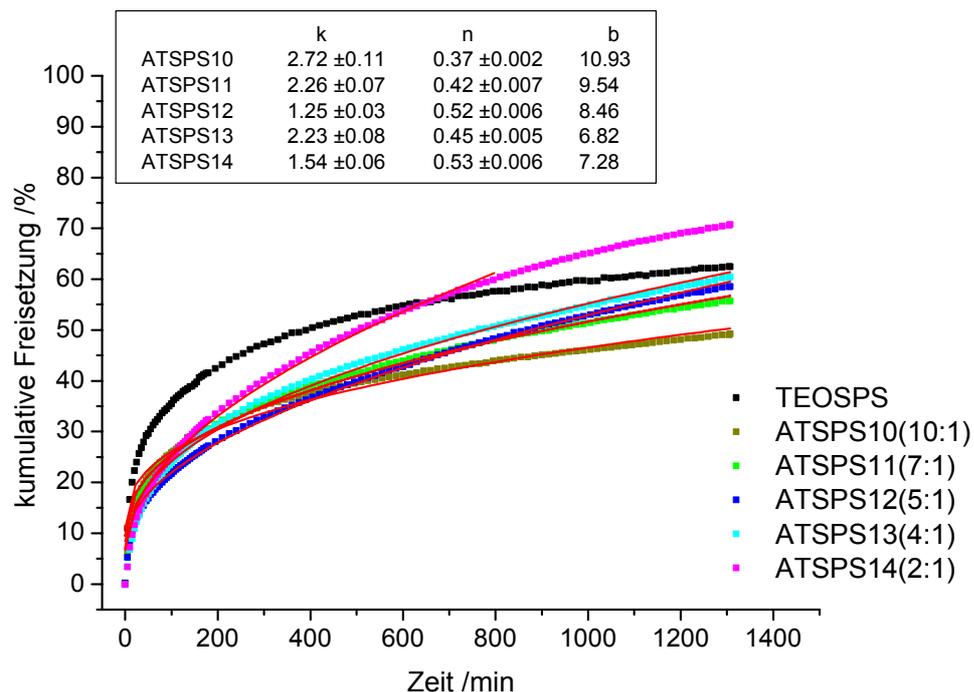


Abb. 54: Freisetzung der Gele der ATS-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt. Im schwarzen Kasten sind die Parameter der Anpassung an das Modell von PEPPAS aufgeführt.

Bei den Proben **ATSPS10-ATSPS14** zeigt sich bereits, was auch durch die folgenden Freisetzungsuntersuchungen der Gele der ATS-Reihe bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von ATS im Gelgerüst steigt die maximale Freisetzung an und das Freisetzungsprofil verläuft steiler. Die roten Linien zeigen die Anpassung an das Modell für die Wirkstofffreisetzung von PEPPAS. Obwohl auch bei der Wirkstofffreisetzung dieser Gele die Anpassung unter Berücksichtigung des Burst-Effekts vorgenommen wird, wird eine deutlich bessere Annäherung an das Modell erreicht. Mit einer Ausnahme nimmt der Parameter b für den Burst-Effekt mit zunehmender ATS-Konzentration ab, während der Diffusionsexponent leicht ansteigt. Insgesamt verläuft der Freisetzungsvorgang über einen Case I Transport (Ficksche Diffusion).

Es gibt mehrere Parameter, die durch die unterschiedliche Konzentration der Acetoxypropylgruppen im Gelgerüst beeinflusst werden und die Wirkstofffreisetzung beschleunigen. Zum einen verändert die Acetoxypropylgruppe die

Hydrophobie des Gelmaterials, sodass das wässrige Freisetzungsmittel leichter in das Porensystem diffundieren kann, wodurch das PS herausgelöst wird. Darüber hinaus verändern sich die Wechselwirkungen zwischen PS und dem Acetoxypropylrest, sodass der Wirkstoff möglicherweise weniger fest im Gelmaterial gebunden ist. Durch den organischen Rest werden wahrscheinlich auch die Poreneigenschaften des Trägermaterials verändert. Auf die Porosität wird im späteren Verlauf der Arbeit noch detaillierter eingegangen. Wenn davon ausgegangen wird, dass PS als Gastmolekül die Porenstruktur des Gelmaterials verändert (Templateffekt), so ist dies ebenfalls durch die unterschiedliche ATS-Konzentration in der Synthese beeinflusst, was erneut zu einer Veränderung der Freisetzungsprofile führt.

Die Gele **ATSPS10-ATSPS14** sind unter sehr ähnlichen Bedingungen synthetisiert worden wie die Gele **ATSPS04-ATSPS06**, deren ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren in Abb. 94 im Anhang dargestellt sind. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf die Auswertung der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren verzichtet. Die Linienintensitäten der einzelnen Baugruppen stimmen, ähnlich wie bei den Proben aus Tab. 54, gut mit den Stoffmengenverhältnissen aus der Synthese überein.

7.6.1.3 Gelbildung bei pH = 5, 1 Tag Reaktionszeit bei niedrigem pH-Wert, zweistufige Reaktionsführung

Tab. 31: Stoffmengenverhältnis einer Serie von Gelen der ATS-Reihe.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t_{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATSPS20	1	0.10	4.37	0.050	10.00	0.045	0,5
ATSPS21	1	0.14	4.55	0.053	10.30	0.047	1,5
ATSPS22	1	0.20	4.80	0.056	10.90	0.050	2

Bei diesen Gelen wurde ein ähnlicher Syntheseweg wie bei den Gelen **ATSPS10-ATSPS14** verwendet. Der Unterschied bestand lediglich darin, dass die Reaktionszeit der ersten pH-Stufe kürzer war. Bevor NH_3 (0.5 M)

zugegeben wurde, sind die Lösungen lediglich einen Tag und nicht drei Tage gerührt worden.

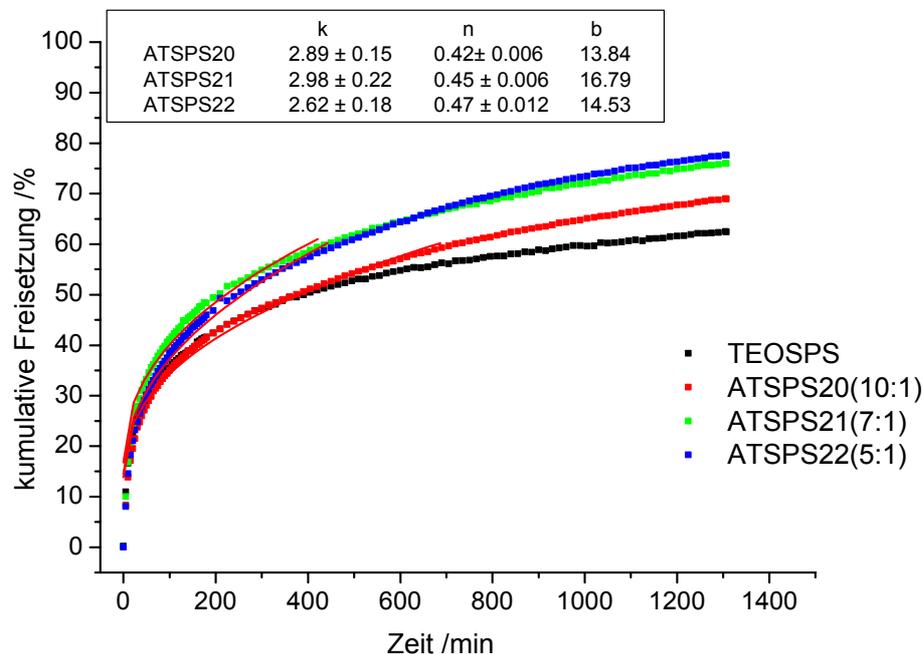


Abb. 55: Freisetzung der Gele der ATS-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt. Im schwarzen Kasten sind die Parameter der Anpassung an das Modell von PEPPAS aufgeführt.

Die Freisetzungsergebnisse der Proben **ATSPS20-ATSPS22** sind in Abb. 55 dargestellt. Hier verlaufen die Freisetzungskurven alle oberhalb der von **TEOSPS** und wiederum setzt die Probe mit dem kleinsten Verhältnis TEOS:ATS (**ATSPS22**) die größte Menge an PS frei.

Zu Beginn der Freisetzung wird, verglichen mit den Proben **ATSPS10-ATSPS14**, eine größere Menge an PS abgegeben, was ähnlich wie bei **TEOSPS** auf einen stärkeren Burst-Effekt hindeutet (s. Abb. 55, Parameter b). Auch die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten liegen durch die steileren Freisetzungprofile etwas höher. Der Diffusionsexponent n aus der Anpassung an das kinetische Modell ist für diese Proben vergleichbar denen der Gele **ATSPS10-ATSPS14** und weist auf einen Transportprozess hin, der durch Ficksche Diffusion dominiert ist. Die unterschiedliche Reaktionsdauer bei niedrigem pH-Wert beeinflusst also erkennbar die Wirkstofffreisetzung bei

kurzen Zeiten, nicht jedoch die Freisetzungskinetik bei längeren Auswaschzeiten.

Allein durch die Verkürzung der Reaktionszeit der ersten pH-Stufe ist im Vergleich zu den Proben aus Kap. 7.6.1.2 also ein deutlich unterschiedliches Freisetzungsprofil zu erreichen.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren sind im Anhang in Tab. 56 und Abb. 96 aufgeführt. Die Linienintensitäten der T- und Q-Baugruppen stimmen relativ gut mit dem Syntheseverhältnis überein.

Die Probe **ATSPS22** wurde nach dem Freisetzungsvorgang getrocknet und erneut untersucht (**ATSPS22G**). Durch den Freisetzungsvorgang verändern sich die Intensitäten der Baugruppen nicht. Offenbar war das Gelgerüst während der Wirkstofffreisetzung sehr stabil oder die Degradierung des Gelgerüsts verlief gleichmäßig, sodass es zu keiner Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Baugruppen kommt.

7.6.1.4 Unterschiedliche Konzentration von Persantin, zweistufige Reaktionsführung

Die Gele, deren Zusammensetzung in Tab. 32 gezeigt ist, wurden ebenfalls mit der zweistufigen Reaktionsführung bei verschiedenen pH-Werten mit den gleichen Synthesebedingungen hergestellt wie die Proben **ATSPS20-ATSPS22**. Der Parameter, der hier variiert wurde, ist die Menge an PS, mit der das Gel beladen wurde.

Tab. 32: Syntheseverhältnis der Gele mit ATS als zweitem Precursor, die Beladung mit PS wurde variiert.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{d}$
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATS05PS	1	0.25	5.00	0.058	6.45	0.029	2
ATS09PS	1	0.25	5.00	0.058	6.45	0.052	2
ATS12PS	1	0.25	5.00	0.058	6.45	0.069	2
ATS15PS	1	0.25	5.00	0.058	6.45	0.086	2
ATS17PS	1	0.25	5.00	0.058	6.45	0.098	2

Das Verhältnis der übrigen Ausgangssubstanzen zueinander ist in allen Proben gleich (TEOS:ATS = 4:1).

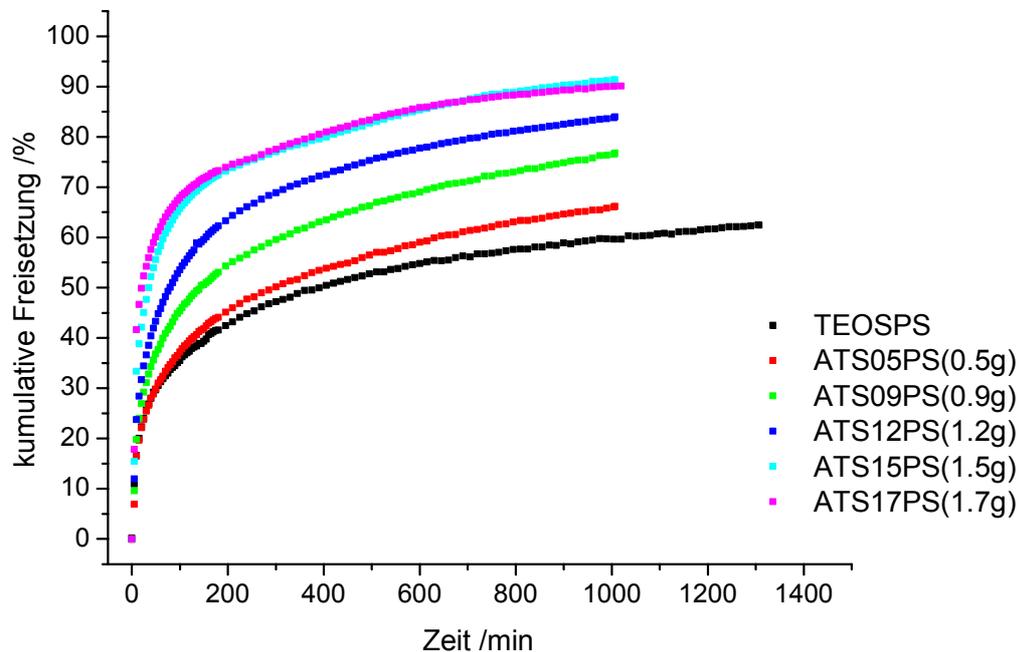


Abb. 56: Freisetzung der Gele der ATS-Reihe, die mit einer unterschiedlichen Menge an PS beladen worden sind. In Klammern ist die Menge an PS angegeben, die bei der Synthese eingelagert wurde. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt.

In Abb. 56 sind die Freisetzungprofile dieser Gele dargestellt. Es zeigt sich deutlich, dass mit Zunahme der PS-Konzentration eine stärkere Freisetzung von PS erreicht wird. Darüber hinaus tritt bei höherer Beladung ein immer stärkerer Burst-Effekt auf, sodass die Freisetzung immer weniger verzögert wird. Bei der Probe **ATS15PS** sind schon nach weniger als 200 min über 70 % des PS freigesetzt. Aus diesem Grund ist auch eine Anpassung an das kinetische Modell nicht möglich, weshalb bei dieser Probenreihe darauf verzichtet wurde.

Aus den Freisetzungprofilen kann gefolgert werden, dass bei der Synthese nur eine bestimmte Menge an PS fester im Porengerüst verankert ist. Die Menge der Beladung des Trägermaterials ist offensichtlich limitiert.

Von den Proben **ATS09PS** und **ATS15PS** wurden ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren aufgenommen (s. Anhang Tab. 57, Abb. 97). Die Linienintensitäten der T- und Q-Baugruppen geben in beiden Proben sehr genau das Stoffmengenverhältnis (TEOS:ATS = 4:1) aus der Synthese wieder. Darüber hinaus unterscheiden sich die NMR-Spektren der beiden Proben nur geringfügig, also scheint der Anteil an PS auf den Vernetzungsgrad des Gelgerüsts nur wenig Einfluss zu nehmen.

7.6.1.5 Gelbildung bei unterschiedlichen Temperaturen und einem pH-Wert von 1-1.5 (saure Reaktionsführung)

Bei den Proben **ATSPS4-01-ATSPS4-04** wurde die saure Reaktionsführung verwendet und die sauer katalysierte Ausgangslösung für 1 h gerührt. Die Syntheseverhältnisse sind in Tab. 33 gezeigt.

Tab. 33: Syntheseverhältnis der Gele mit ATS als zweitem Precursor, bei denen die Gelbildung bei verschiedenen Temperaturen beobachtet wurde.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t_{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATSPS4-01	1	0.25	1.24	0.058	6.45	0.052	1.5
ATSPS4-02	1	0.25	1.24	0.058	6.45	0.052	30
ATSPS4-03	1	0.25	1.24	0.058	8.06	0.052	< 1.5
ATSPS4-04	1	0.25	1.24	0.058	8.06	0.052	< 1.5

Es wurde kein NH_3 (aq.) hinzugefügt, sodass nur eine Stufe vorlag und der pH-Wert während der gesamten Reaktion bei ca. 1-1.5 verblieb. Die Probe **ATSPS4-01** wurde als flüssige Phase ohne Abdeckung bei 40 °C im Trockenschrank temperiert, bis der Gelprozess abgeschlossen war. Die Probe **ATSPS4-02** wurde verschlossen bei Raumtemperatur aufbewahrt, bis die Gelbildung beendet war. Die gelatineartige Substanz wurde für 3 Tage bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet.

Die Proben **ATSPS4-03** und **-04** weisen einen höheren Wassergehalt auf und wurden genauso wie **ATSPS4-01** direkt im Trockenschrank bei 50 °C zur Polymerisation gebracht und anschließend getrocknet.

Bei diesen vier Proben soll der Einfluss der Temperatur auf die Gelbildung untersucht werden. Die Gelproben der ATS-Reihe, die in diesem 1. Teil zusammengefasst sind, wurden bis auf die Proben **ATSPS4-01** bei Raumtemperatur synthetisiert, sodass die Gelzeit deutlich länger war.

In Abb. 57 ist die Wirkstofffreisetzung dieser vier Proben dargestellt.

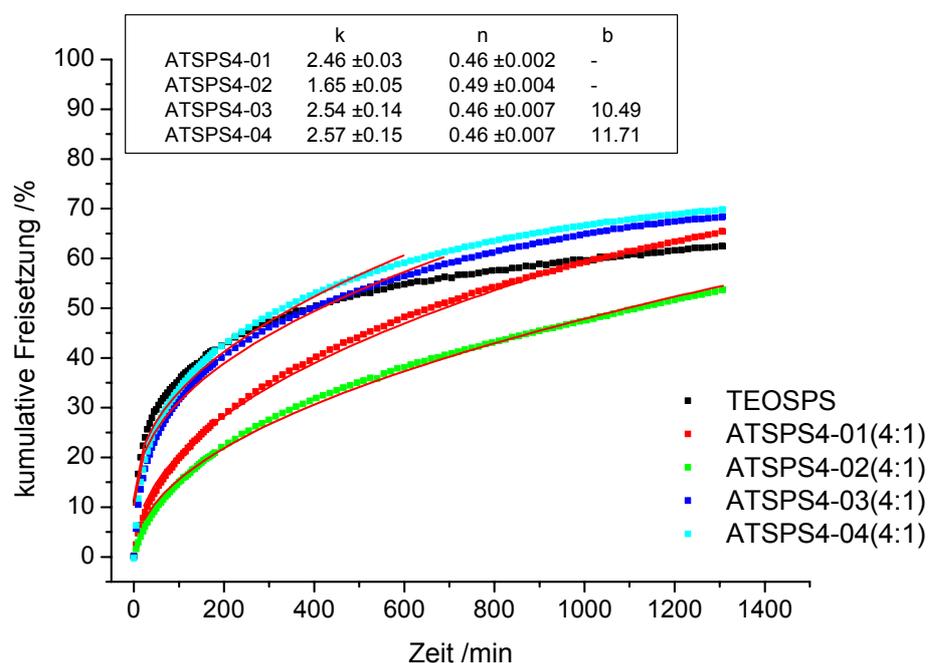


Abb. 57: Freisetzung der Gele **ATSPS4-01** bis **ATSPS4-04**. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt. Im schwarzen Kasten sind die Parameter der Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS gezeigt.

Die unterschiedliche Reaktionstemperatur bei den Proben **ATSPS4-01** und **-02** und die damit verbundene langsamere Gelbildung bei der Probe **ATSPS4-02** führt zu einer sehr viel stärker retardierten Freisetzung. Dies wird ebenfalls durch die größere Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k bei der Anpassung an das Modell von PEPPAS deutlich. Offenbar führt eine gebremste Gelbildung bzw. eine längere Reaktionszeit zu einer stärkeren Wechselwirkung zwischen

Gelmatrix und Wirkstoff (s. auch Abb. 54 und Abb. 55). Das Gastmolekül hat einen längeren Zeitraum zu Verfügung, Einfluss auf die Poreneigenschaften der Gelmaterialien zu nehmen und lagert sich dadurch fester in die Hybridgele ein. Mit den Proben **ATSPS4-03** und **ATSPS4-04** wird beispielhaft veranschaulicht, inwieweit die Synthese der Trägergele und die Ergebnisse der Freisetzung reproduzierbar sind. Beide Proben wurden unter gleichen Synthesebedingungen hergestellt. Anders als die beiden ersten Proben zeigen diese einen deutlichen Burst-Effekt.

Die Diffusionsexponenten sind grundsätzlich für alle vier Proben sehr ähnlich und weisen auf einen Case I Transport über Ficksche Diffusion hin ($n \approx 0.43$).

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie der Gele **ATSPS4-02** bis **ATSPS4-04** sind in Abb. 98 im Anhang gezeigt und die dazugehörigen Linienintensitäten sind in Tab. 58 aufgeführt.

Die Linienintensitäten der T- und Q-Baugruppen stimmen bei der Probe **ATSPS4-02** sehr gut mit dem Syntheseverhältnis überein. Bei den Proben **ATSPS4-03** und **-04** ist der Anteil der T-Gruppen geringfügig größer als vom Stoffmengenverhältnis der Synthese zu erwarten ist.

Die Probe **ATSPS4-02** wurde nach dem Freisetzungsvorgang bei 50 °C getrocknet und erneut untersucht. Das ^{29}Si -MAS-NMR-Spektrum ist ebenfalls in Abb. 98 im Anhang dargestellt (**ATSPS4-02G**). Bei dem Vergleich der Linienintensitäten der unbehandelten Probe mit denen der ausgewaschenen wird deutlich, dass das Verhältnis der T- und Q-Baugruppen zueinander annähernd konstant bleibt und sehr gut das Stoffmengenverhältnis aus der Synthese wiedergibt. Auffällig ist jedoch, dass sich das Verhältnis der Q-Gruppen untereinander verändert. Das Verhältnis von Q³- zu Q⁴-Gruppe kehrt sich um.

Durch die Behandlung mit dem Freisetzungsmittel (HCl, 0.1 %) findet offensichtlich ein Alterungsprozess statt, der zu einer Erhöhung des Vernetzungsgrades führt, sodass der Anteil der Q⁴-Baugruppen steigt. Durch die fortlaufende Kondensationsreaktion kann ebenfalls das Porengerüst

beeinflusst werden, was die Verzögerung der Abgabe von PS unterstützt (s. auch Kap. 7.2).

7.6.2 Porosität der Gele der ATS-Reihe (1. Teil)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchung der Porosität dieser Trägermaterialien vorgestellt. Als Messmethoden wurden Stickstoffadsorption, Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy und Elektronenmikroskopie verwendet.

7.6.2.1 Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen

Die Proben wurden sowohl vor als auch nach dem Freisetzungsvorgang mittels Stickstoffadsorption untersucht. Die Probennamen der Gele, die mit 0.1-prozentiger HCl-Lösung für 16 h ausgewaschen wurden, werden, wie schon oben erwähnt, mit einem **G** gekennzeichnet. Alle ausgewaschenen Proben wurden für 4 h bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet und anschließend erhielten sie die übliche Behandlung für die Vorbereitung der Stickstoffadsorptionsuntersuchung.

Alle unausgewaschenen und unbehandelten Proben dieser ATS-Reihe zeigen nur eine minimale Stickstoffadsorption. In Abb. 58 sind repräsentativ die Adsorptions- und Desorptionsisothermen der Proben **ATSPS04** und **ATSPS10** mit der Vergleichsprobe **TEOSPS** verglichen. Das maximale adsorbierte spezifische Volumen liegt für alle Proben dieser ATS-Reihe, die ein Stoffmengenverhältnis TEOS:ATS $\leq 10:1$ aufweisen, unterhalb von 1 cm³/g. Die spezifische Oberfläche, die wie oben erwähnt mit Hilfe der BET-Methode ermittelt wurde, beträgt weniger als 2 m²/g.

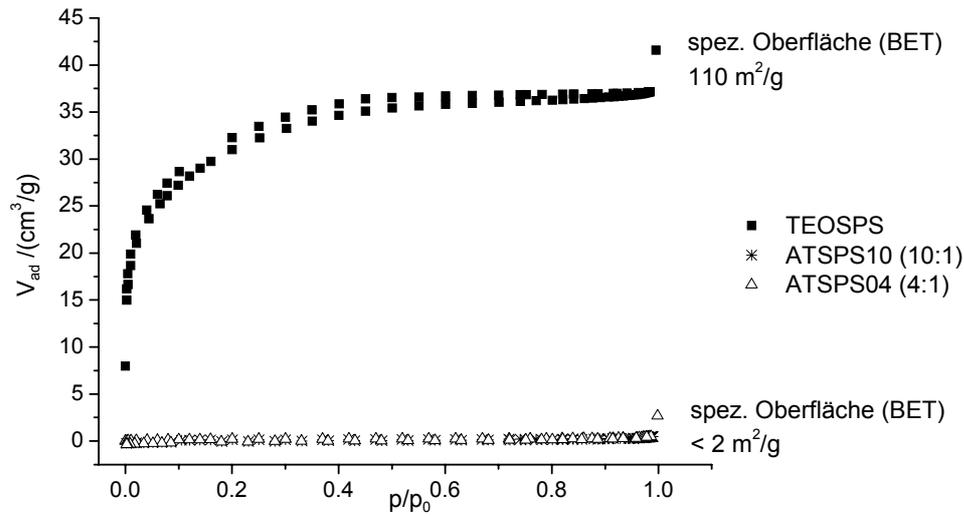


Abb. 58: Stickstoffadsorptionsisothermen der Proben **ATSPS04**, **ATSPS10** und **TEOSPS**.

Nach dem Freisetzungsvorgang wurden erneut Stickstoffadsorptionsisothermen aufgenommen. Die Proben, die bei der Synthese ein Stoffmengenverhältnis $\text{TEOS}:\text{ATS} \leq 3:1$ aufweisen, zeigen auch nach der Freisetzung eine sehr kleine spezifische Oberfläche im Adsorptionsexperiment. Nur die Proben, die einen geringeren Anteil an ATS enthalten, zeigen eine größere Adsorptionskapazität. Hierbei handelt es sich um eine Isotherme vom Typ I, die auf eine mikroporöse Struktur hindeutet. In Abb. 59 sind beispielhaft drei Adsorptionsisothermen von extrahierten Proben mit einem geringeren Anteil an ATS dargestellt. Zum Vergleich ist die Adsorptionsisotherme der unbehandelten Probe **ATSPS12** dargestellt.

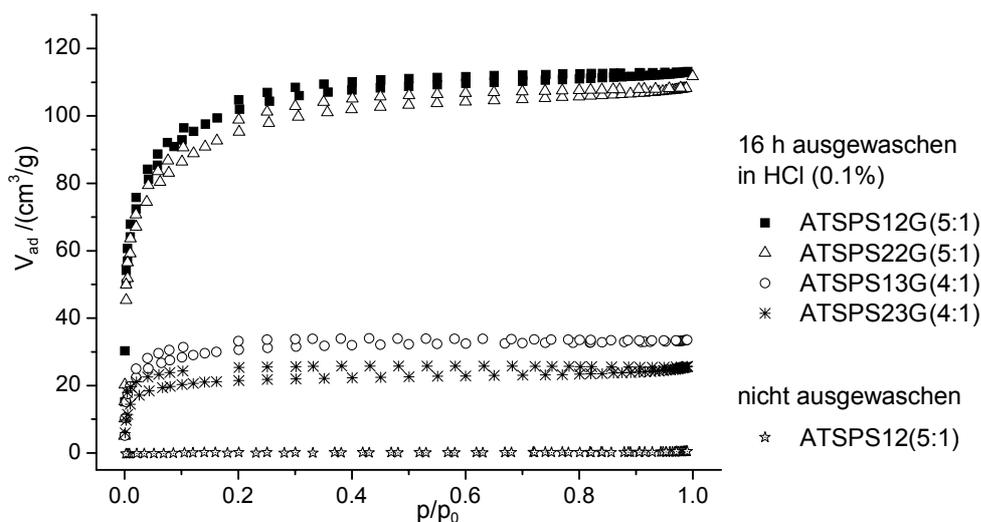


Abb. 59: Stickstoffadsorptions- und Desorptionsisothermen von ausgewählten Proben der ATS-Reihe. In Klammern ist das Synthese-Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich sind die Adsorptions- und Desorptionsisotherme der unbehandelten Probe **ATSPS12** abgebildet.

Für bestimmte Proben ist die spez. Oberfläche in der folgenden Tabelle angegeben.

Tab. 34: Spez. Oberfläche für ausgewaschene Gele der ATS-Reihe. Zum Vergleich ist die spez. Oberfläche für die Proben **TEOSPSG** und **ATS04G** (s. Abb. 61) angegeben.

Probe	spez. Oberfläche (BET) /m ² g ⁻¹
ATSPS12G(5:1)	357
ATSPS22G(5:1)	334
ATSPS13G(4:1)	106
TEOSPSG	492
ATS04G(5:1)	565
TEOS1G	368
ATSPS04G(3:1)	< 2
ATSPS05G(2:1)	< 2
ATSPS06G(1:1)	< 2
ATSPS14G(2:1)	< 2

Für Gele, die einen größeren Anteil an ATS bei der Synthese aufweisen und keine Porosität nach dem Auswaschvorgang zeigen, wurde darüber hinaus für

16 h eine Behandlung mit 1.0-molarer HCl-Lösung durchgeführt. Die Probenamen sind zur Kennzeichnung mit **G1** erweitert.

In Abb. 60 sind die dazugehörigen Stickstoffadsorptionsisothermen dargestellt. Die Proben **ATSPS04G1** (TEOS:ATS = 3:1) und **ATSPS05G1** (TEOS:ATS = 2:1) zeigen nun eine deutlich größere Adsorptionskapazität. Auch hier wird ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Proben und der Stickstoffadsorption deutlich. Die Probe **ATSPS04G1** mit dem größten Verhältnis TEOS:ATS zeigt die größte Adsorption, während die Probe **ATSPS06G1** (TEOS:ATS = 1:1) auch nach der intensiven Behandlung mit HCl-Lösung keine vergrößerte spez. Oberfläche zeigt.

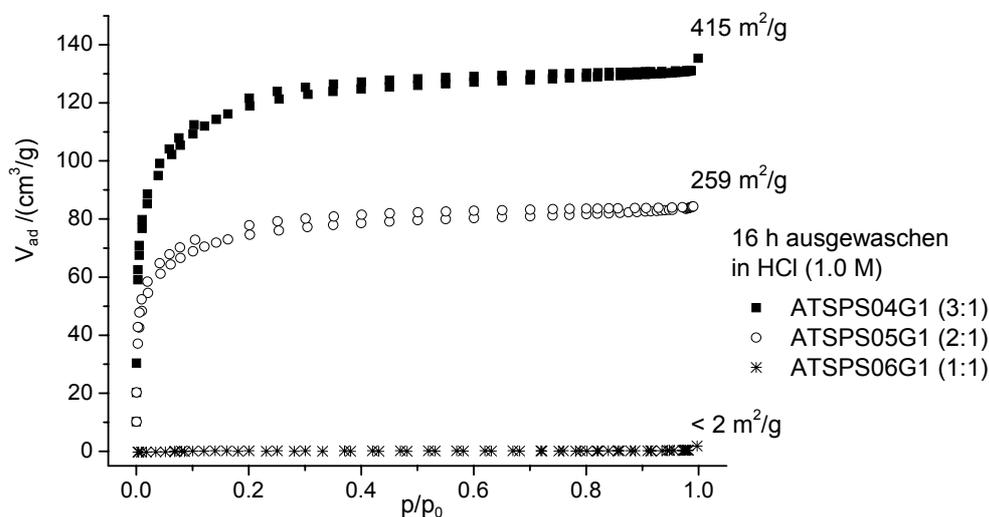


Abb. 60: Adsorptions- und Desorptionsisothermen von ausgewählten Proben der ATS-Reihe, die in 1.0-molarer HCl-Lösung ausgewaschen wurden. In Klammern ist das Synthese-Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Die Werte für die spez. Oberflächen sind an den Isothermen notiert.

Der Auswaschvorgang, unabhängig von der HCl-Konzentration des Mediums, hat nur einen geringfügigen Einfluss auf die Vernetzung des Gelgerüsts, was durch die ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie Untersuchungen der Proben **ATSPS05**, **ATSPS05G** und **ATSPS05G1** gezeigt werden konnte (s. Anhang Abb. 95, Tab. 55). Entweder degradieren die einzelnen Baugruppen gleichmäßig oder das Gelgerüst ist relativ stabil.

In Abb. 61 sind zum Vergleich die Adsorptionsisothermen der unbeladenen Proben **ATS04**, **ATS04G** und **ATS04G1** dargestellt. Das Referenzgel wurde genauso wie die Proben in Abb. 59 und Abb. 60 in verschiedenen konzentrierten HCl-Lösungen behandelt.

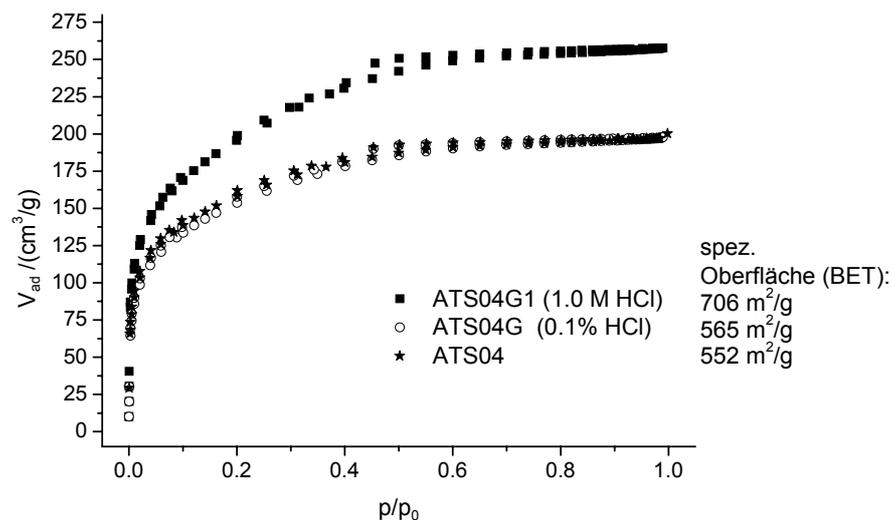


Abb. 61: Adsorptions- und Desorptionsisothermen der Probe **ATS04**. Die Probe wurde ebenfalls mit 0.1-prozentiger und 1.0-molarer HCl-Lösung behandelt. Das Stoffmengenverhältnis der Synthese beträgt TEOS:ATS = 5:1.

Zunächst wird deutlich, dass der Verlauf der unbeladenen und unbehandelten Probe **ATS04** auf Anteile von Mesoporen hindeutet, da der Druckbereich, in dem das Plateau der Isothermen erreicht wird ($0.05 < p/p_0 < 0.4$), relativ groß ist. Außerdem ist eine Hysterese zwischen Adsorption und Desorption für Kapillarkondensation angedeutet, wie es bei Isothermen vom Typ IV der Fall ist. Dies ist insofern interessant, da die beladenen und ausgewaschenen Proben (z.B. **ATSPS12G**) eine mikroporöse Porenstruktur ohne Kapillarkondensation aufweisen. Somit scheint sich das Porengerüst durch die Einlagerung von PS zu verändern.

Die Gegenwart von Persantin in der Sol-Gel-Synthese führt also zu einer Veränderung der Porenstruktur. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Unterschied zu unbeladenen Gelen bereits während der Genese des Gelgerüsts in Gegenwart oder Abwesenheit von Persantin „geprägt“ wird. Diese Interpretation

schließt mit ein, dass möglicherweise das bei der Extraktion beladener Gele entstandene größere freie Volumen zu mikroporöseren Kanälen kollabieren kann.

Durch die Behandlung mit 0.1-prozentiger HCl-Lösung kommt es zu keiner Veränderung der Porosität des unbeladenen Hybridgels, denn die Adsorptionsisothermen der Proben **ATS04** und **ATS04G** zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf und auch die spezifischen Oberflächen sind annähernd gleich.

Erst die Behandlung mit der höher konzentrierten Säure zeigt einen Effekt auf die Porosität des Gelgerüsts, denn die Probe **ATS04G1** adsorbiert mehr Stickstoff.

Der nach der BJH-Methode ermittelte mittlere Porendurchmesser liegt bei allen drei Proben über 2.6 nm, was den mesoporösen Charakter bestätigt.

Werden nur die Proben verglichen, die mit PS beladen wurden, so wird folgender Zusammenhang deutlich:

Je geringer der Anteil an ATS in der Synthese ist, desto stärker wächst mit dem Freisetzungsvorgang die spezifische Oberfläche des Materials. Bei dem Gel **TEOSPSG**, welches ausschließlich mit TEOS synthetisiert wurde, ist die spez. Oberfläche mit 492 m²/g nach dem Auswaschvorgang, verglichen mit den Hybridgelen, die ATS enthalten, am größten.

Die Behandlung mit der höher konzentrierten Säure führt zu einer größeren spez. Oberfläche, aber auch hier nimmt mit zunehmendem Anteil an ATS die Stickstoffadsorptionskapazität ab. Die Gele mit einem Stoffmengenverhältnis $\text{TEOS:ATS} \leq 3:1$ zeigen bei der normalen Behandlung mit 0.1-prozentiger HCl-Lösung keine Poren sondern erst nach der Behandlung mit der höher konzentrierten Säure. Lediglich die Probe **ATSPS06G1** ($\text{TEOS:ATS} = 1:1$) zeigt auch hier keine bei starker Säurebehandlung zunehmende Porosität.

Um den Einfluss des Auswaschvorgangs auf die äußere Oberfläche der Gelmaterialien zu untersuchen, wurden ausgewählte Proben mit dem Elektronenmikroskop charakterisiert.

7.6.2.2 Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop

In Abb. 62 ist eine Aufnahme der unbeladenen Probe **ATS04** dargestellt. Obwohl die Oberfläche im Elektronenmikroskop sehr glatt erscheint, zeigt sich eine deutliche Porosität in der Stickstoffadsorption (s. Abb. 61).

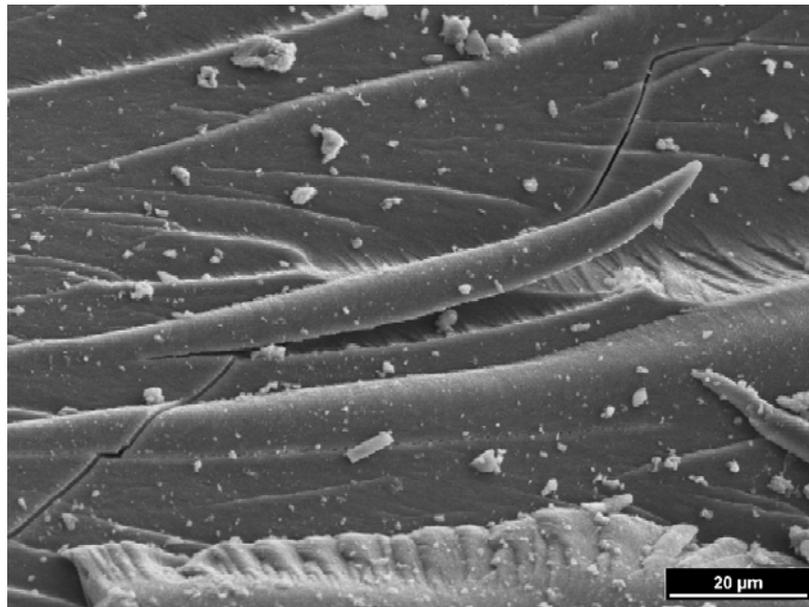


Abb. 62: Elektronenmikroskopische Aufnahme des unbeladenen Hybridgels **ATS04** (TEOS:ATS = 5:1).

Als Vergleich ist eine Aufnahme der gleichen Probe, die mit 1.0-molarer HCl-Lösung ausgewaschen wurde (**ATS04G1**) in Abb. 63 gezeigt. Die Oberflächen der beiden Materialien sind sehr ähnlich und auch in der Stickstoffadsorptionsuntersuchung unterscheiden sich die beiden Proben nicht stark (s. Abb. 61). Die spez. Oberfläche der ausgewaschenen Probe **ATS04G1** liegt mit $706 \text{ m}^2/\text{g}$ um ca. $150 \text{ m}^2/\text{g}$ höher als die der unbehandelten Probe **ATS04**. Elektronenmikroskopisch scheint sich hier die Oberfläche durch den Auswaschvorgang mit der höher konzentrierten HCl-Lösung nicht zu verändern.

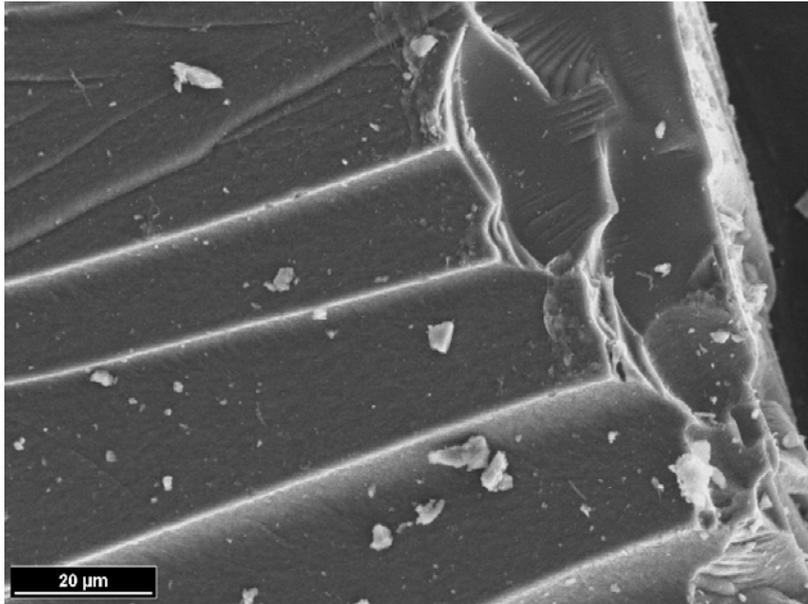


Abb. 63: Elektronenmikroskopische Aufnahme des unbeladenen und ausgewaschenen Hybridgels **ATS04G1** (1.0 M HCl-Lösung, TEOS:ATS = 5:1).

In Abb. 64 ist die elektronenmikroskopische Aufnahme der unbehandelten Probe **ATSPS05** gezeigt.

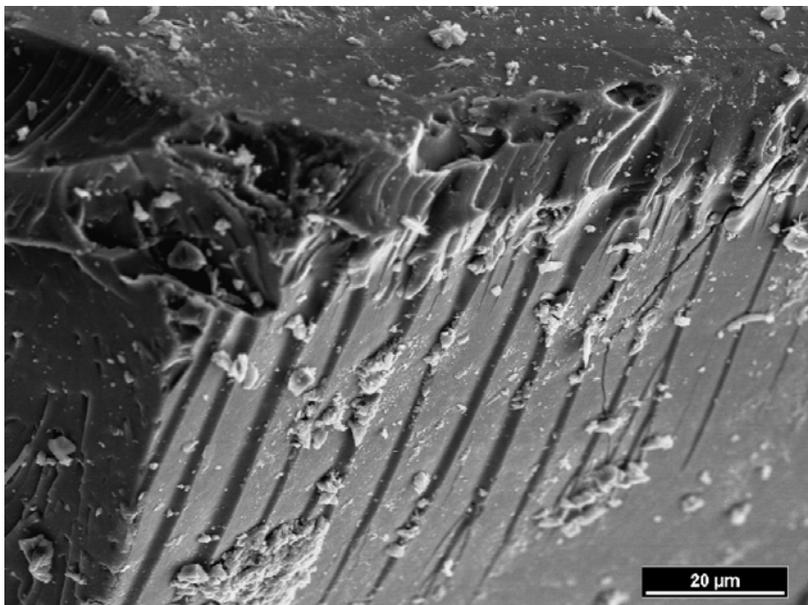


Abb. 64: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Probe **ATSPS05** (TEOS:ATS = 2:1).

Ähnlich wie bei den Aufnahmen der Probe **ATS04** ist die Oberfläche der Probe sehr eben und gleichmäßig glatt. Alle Proben, die nicht ausgewaschen wurden,

zeigen eine vergleichbare Oberflächenbeschaffenheit (s. Abb. 71). Aus diesem Grund steht diese Abbildung beispielhaft für die übrigen Proben.

Abb. 65 zeigt die Aufnahme der gleichen Probe nach der Wirkstofffreisetzung in 0.1-prozentiger HCl-Lösung (**ATSPS05G**).

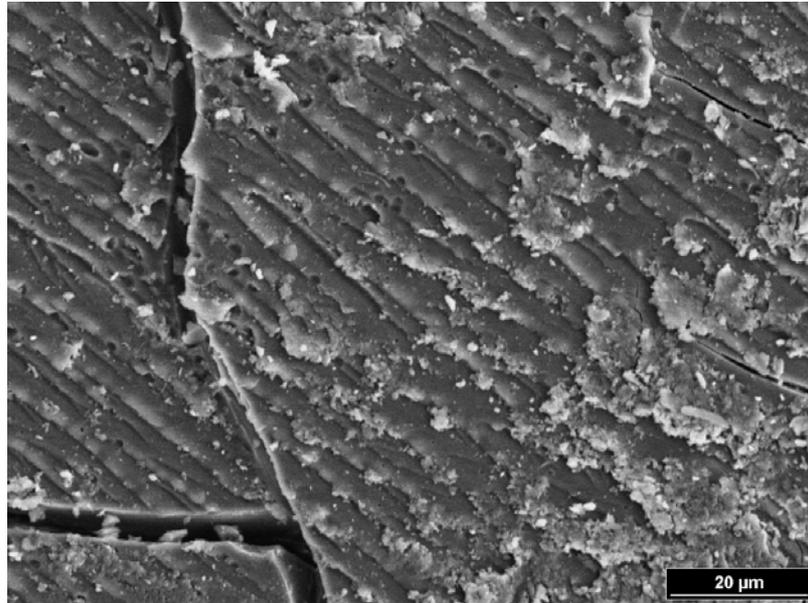


Abb. 65: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Probe **ATSPS05G** (TEOS:ATS = 2:1, ausgewaschen in 0.1-prozentiger HCl-Lösung).

Es ist deutlich zu sehen, dass die Oberfläche, verglichen mit der Oberfläche der unbehandelten Probe, nicht mehr ganz so eben und gleichmäßig ist. Dennoch zeigt die Stickstoffadsorption, genauso wie bei der unbehandelten Probe, nur eine kleine spez. Oberfläche, die durch den Auswaschvorgang nicht zugenommen hat ($< 2 \text{ m}^2/\text{g}$).

Die elektronenmikroskopische Aufnahme der Probe, die mit 1.0-molarer HCl-Lösung ausgewaschen wurde, ist in Abb. 66 gezeigt.

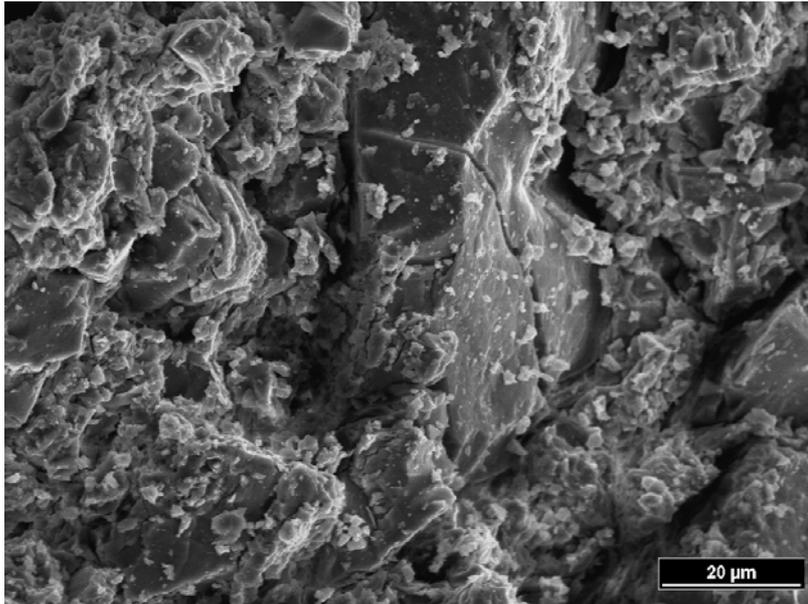


Abb. 66: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Probe **ATSPS05G1** (TEOS:ATS = 2:1, ausgewaschen in 1.0 M HCl-Lösung).

Die äußere Oberfläche der mit der stärker sauren Lösung behandelten Probe ist sehr rau, stark zerklüftet und eingerissen. Offensichtlich wirkt die stärker konzentrierte Säure sehr aggressiv auf das Gelgerüst des beladenen Hybridgels.

Dies erklärt auch die Zunahme der Stickstoffadsorption (s. Abb. 60). Die Probe **ATSPS05G1** zeigt eine spezifische Oberfläche von $415 \text{ m}^2/\text{g}$, während sowohl die unbehandelte Probe (**ATSPS05**) als auch die Probe, die mit 0.1-prozentiger HCl-Lösung behandelt wurde (**ATSPS05G**), lediglich eine sehr geringe spez. Oberfläche ($< 2 \text{ m}^2/\text{g}$) aufweist.

Der Vergleich der Adsorptionsuntersuchungen mit den Ergebnissen der Wirkstofffreisetzung führt zu einem unerwartenden Ergebnis. Es ist zu erwarten, dass die Proben, die die größere Freisetzung zeigen, nach dem Freisetzungprozess die größere Porosität aufweisen. Die Freisetzung steigt mit zunehmendem Anteil an ATS, wohingegen die Porosität mit größerem Anteil abnimmt.

Für diese interessante Beobachtung gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Die einfachste Erklärung wäre eine „Freisetzung“ von PS ausschließlich von der Partikeloberfläche. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass das Porengerüst der Proben, die eine stärkere Freisetzung zeigen, während der Freisetzung oder beim Trocknen danach kollabiert, d.h. es fällt in sich zusammen. Die dritte Möglichkeit ist, dass Poren entstehen, die mit N₂-Adsorption nicht detektiert werden.

Um auszuschließen, dass Persantin auf der äußeren Oberfläche angelagert ist, sondern ins Gelgerüst eingelagert wird, sind Untersuchungen mit der Mikrosonde vorgenommen worden. Bei der Analyse der Oberfläche wurde kein Stickstoff detektiert. Es befindet sich also kein Persantin auf der äußeren Oberfläche. Darüber hinaus sollte bei der Freisetzungsuntersuchung, ähnlich wie bei der physikalischen Mischung (s. Abb. 53), ein stärkerer Burst-Effekt zu erkennen sein, sofern sich eine nennenswerte Menge von Persantin-Partikeln nur auf der äußeren Oberfläche befindet.

Die DSC-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf kristallines Persantin. Während die physikalische Mischung deutlich ein endothermes Signal bei der Schmelztemperatur zeigt (s. Anhang, Abb. 81), tritt bei der Untersuchung der übrigen Gele dieser Peak nicht auf (s. Anhang, Abb. 82) [134,135].

Auch die Pulverröntgendiffraktogramme deuten darauf hin, dass keine kristallinen Anteile von PS während der Gelbildung im Gelgerüst entstehen (s. Abb. 21).

Die unerwarteten Poreneigenschaften können also nicht durch eine separierte Persantin-Phase erläutert werden.

Zur Klärung dieses außergewöhnlichen Befundes wurden daher die Gele mit Hilfe der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy untersucht.

7.6.2.3 Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der ATS-Reihe (1. Teil)

Abb. 67 zeigt die Ergebnisse der PALS-Untersuchung des Gels **ATSPS04** der Zusammensetzung TEOS:ATS = 3:1 (zweistufige Reaktionsführung). Es werden, wie in Kap. 6.5 beschrieben, lediglich die beiden längeren Positron-

Lebenszeiten τ_3 und τ_4 betrachtet, weil sie Auskunft über die interessierenden Hohlräume geben. Vor dem Auswaschen zeigt das Gel nur eine kürzere Positron-Lebenszeit τ_3 von 2.0 ns mit einer Intensität von 12.2 %. Ohne Einwirkung vom Freisetzungsmittel liegen also keine größeren Poren vor. Die ausgewaschenen Hybridgele, die für 80, 240, 480 und 960 min in 0.1-prozentiger HCl-Lösung extrahiert wurden, zeigen zwei Lebenszeit-Komponenten (s. Tab. 35).

Tab. 35: Positron-Lebenszeiten und die jeweiligen Intensitäten der Probe **ATSPS04** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%	τ_4 /ns	I_4 /%	I_3+I_4 /%
0 min	2.0	12.2	-	-	12.2
80 min	1.9	11.4	6.1	3.1	14.5
240 min	2.0	11.7	7.4	4.0	15.7
480 min	2.1	9.4	9.1	5.9	15.3
16 h	2.1	12.8	7.7	7.3	20.1

Die Lebenszeit-Komponenten aus Tab. 35 sind in Abb. 67 grafisch aufgetragen. Die Probe, welche für 16 h extrahiert wurde, ist als einzige anschließend für 4 h bei 90 °C unter Vakuum getrocknet worden. Daher sind die Messwerte für diese Probe mit einem Kreuz markiert dargestellt. Dass die Lebenszeit τ_4 dieser Probe wieder abnimmt, kann auf den unterschiedlichen Trocknungsvorgang zurückzuführen sein, der zu einem Schrumpfen und damit einer Abnahme von τ_4 geführt haben kann. Für diese Probenreihe wurde auf eine genauere Untersuchung dieses Befundes verzichtet.

Zum Vergleich zeigt das unbeladene Gel **ATS04** (TEOS:ATS = 5:1) ebenfalls ein bimodales Porensystem mit Positron-Lebenszeiten von $\tau_3 = 1.7$ ns und $\tau_4 = 15.0$ ns. Die Lebenszeit $\tau_4 = 15.0$ ns entspricht bei der Annahme sphärischer Poren einem Porendurchmesser von 1.56 nm (TAO-ELDRUP Gleichung). Der Porendurchmesser, der mit Hilfe der Stickstoffadsorption nach der BJH-Methode für diese Probe ermittelt wurde, beträgt 2.6 nm.

Ein Grund für den Unterschied liegt in den unterschiedlichen Modellen für die Anpassung begründet. Bei dem Modell von TAO-ELDRUP werden sphärische

Poren angenommen, während bei der BJH-Methode eher zylinderförmige Poren zu Grunde gelegt werden.

Das Gel **ATSPS04G1** wurde ebenfalls nach der Behandlung mit 1 M HCl-Lösung untersucht. Es zeigt eine bimodale Porenverteilung mit Lebenszeiten von $\tau_3 = 1.8$ ns, $\tau_4 = 9.6$ ns und einer Gesamtintensität (I_3+I_4) von 21.3 %. Hier ist der Wert für τ_4 wieder deutlich größer, obwohl dieses Gel ebenfalls einem intensiveren Trocknungsvorgang bei 90 °C unter Vakuum ausgesetzt wurde. Dieser Effekt lässt sich, ähnlich wie auch schon bei der Stickstoffadsorption, damit erklären, dass die Struktur des Gelgerüsts sehr stark durch die 1 M HCl-Lösung angegriffen wird.

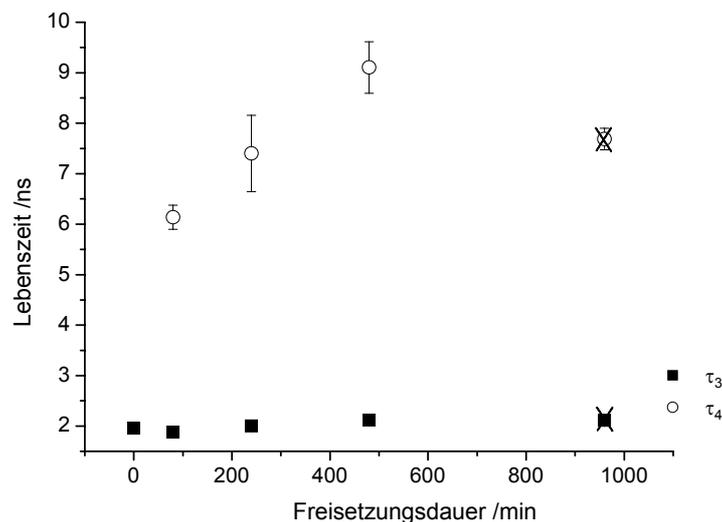


Abb. 67: Positron-Lebenszeiten der Probe **ATSPS04**. Die Messwerte, die mit einem Kreuz versehen sind, sind der Probe zuzuordnen, die vor der Messung bei 100 °C unter Vakuum getrocknet wurde.

Die Intensitäten der Positron-Lebenszeiten aus Abb. 67 sind in Abb. 68 grafisch dargestellt. Die Messwerte der Probe, die bei 100 °C ausgeheizt wurde, sind wiederum mit einem Kreuz gekennzeichnet.

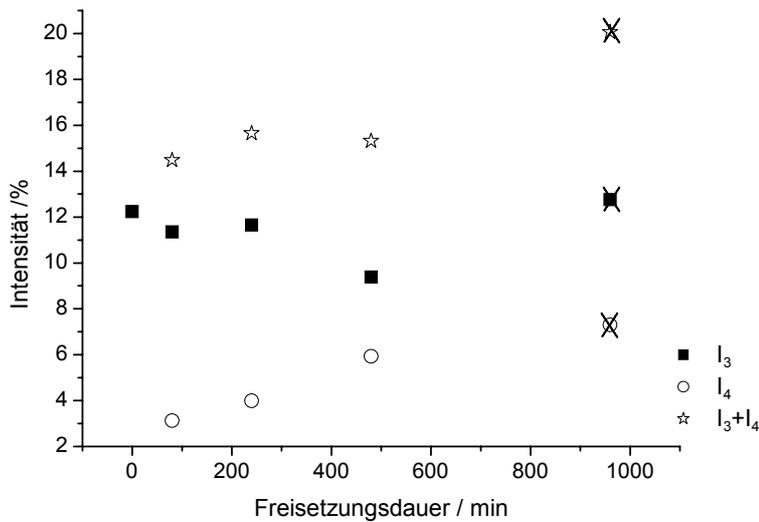


Abb. 68: Intensitäten der Positron-Lebenszeiten der Probe **ATSPS04**. Die mit einem Kreuz gekennzeichneten Messwerte sind der Probe zuzuordnen, die bei 100 °C unter Vakuum getrocknet wurde.

Es fällt auf, dass sich der Verlauf der Intensitäten I_3 und I_4 mit zunehmender Auswaschdauer entgegengesetzt verhält. Dies deutet darauf hin, dass die größere Menge an Persantin aus den größeren Poren freigegeben wird, da die Anzahl der großen Poren mit der Zeit ansteigt. Die Gesamtintensität (I_3+I_4) steigt aber ebenfalls mit der Auswaschzeit an, genauso wie bei der Probe **ATSPS40-03b** (s. Kap. 7.6.4.2), d.h. die Gesamtzahl der größeren Poren nimmt zu.

7.6.3 Gelbildung bei höherer Temperatur (ATS-Reihe, 2. Teil)

Die Gele der ATS-Reihe aus diesem Teil wurden alle ausschließlich bei höheren Temperaturen im Trockenschrank zur Gelreaktion gebracht. Anders als die Proben der ATS-Reihe des 1. Teils wurden die Ausgangssubstanzen vermischt, für eine bestimmte Dauer luftdicht mit Parafilm verschlossen gerührt und dann offen im Trockenschrank temperiert, bis die Gelbildung abgelaufen war.

7.6.3.1 Gelbildung bei pH = 4.5 und einer Temperatur von 50°C, 12 Stunden Reaktionszeit vor der pH-Erhöhung

Das Ziel dieser Experimente bei höherer Gelbildungstemperatur war die Untersuchung von Temperatureinflüssen auf die Eigenschaften der Materialien.

Tab. 36: Stoffmengenverhältnis der Proben der ATS-Reihe. Während der zweistufigen Gelreaktion wird der pH-Wert auf 4.5 eingestellt.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
ATSPS40-01b	1	0.14	1.14	0.053	12.00	0.053	< 0,5
ATSPS40-02b	1	0.25	1.24	0.058	13.22	0.061	< 0,5
ATSPS40-03b	1	0.50	1.50	0.070	15.93	0.073	< 0,5
ATSPS40-04b	1	1.0	2.00	0.092	21.13	0.097	< 0,5

PS wurde in einem Gemisch aus HCl (0.5 M) und Ethanol gelöst und anschließend wurde das Precursorgemisch hinzugegeben. Die Proben wurden danach für 12 h gerührt. Es lagen klare, gelbliche Lösungen vor, deren pH-Wert ca. 1.2 war. Danach wurde langsam tropfenweise NH₃ (0.5 M) zugegeben, bis der pH-Wert von 4.5 erreicht war, dann 1 h gerührt und im Trockenschrank bei 50 °C temperiert, bis die Gelbildung abgeschlossen war. Mit fortschreitender Gelreaktion nahm die Viskosität der Proben zu. Die Gelreaktion verlief relativ schnell, wodurch der Gelpunkt einfach bestimmt werden konnte. Nach weniger als 12 h lag ein glasiger und klarer Gelkörper vor, der dann weiter im Trockenschrank getrocknet wurde, bis sich die Masse nicht mehr änderte. Während des Trocknungsvorgangs schrumpft der Gelkörper und es bilden sich Risse und kleinere Partikel.

In Abb. 69 sind die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung dargestellt.

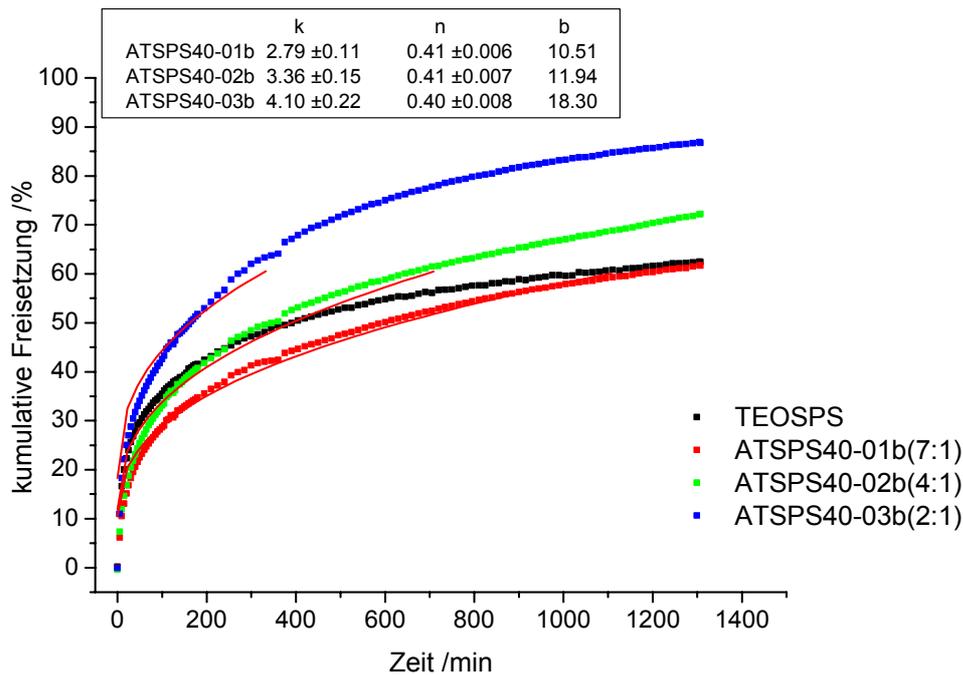


Abb. 69: Wirkstofffreisetzung der Gele der **ATSPS40-01b** bis **ATSPS40-03b**. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich ist die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt. Im schwarzen Kasten sind die Parameter der Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS aufgeführt.

Vergleichbar mit dem Ergebnis der Freisetzungsuntersuchungen der Proben aus dem 1. Teil (z.B. **ATSPS04** bis **ATSPS06**) ist die Freisetzung ebenfalls abhängig vom Verhältnis TEOS:ATS und verläuft zu Beginn des Freisetzungsvorgangs relativ steil, ähnlich der Probe **TEOSPS**. Aus diesem Grund wird die Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS unter Berücksichtigung des Burst-Effekts vorgenommen (s. Parameter b Abb. 69). Interessanterweise konnten alle drei Freisetzungsprofile mit demselben Freisetzungsexponenten ($n \approx 0.41$) angepasst werden, lediglich der Parameter b für den Burst-Effekt und die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k sind unterschiedlich. Offensichtlich ist der Einfluss der Synthesetemperatur auf den Verlauf der Freisetzung und die freigesetzte Menge aber nicht so stark. Die Freisetzungskinetik wird durch die Temperaturänderung nicht besonders stark verändert (vgl. angepasste Parameter in Abb. 69 und Abb. 55)

Die Probe **ATSPS40-03b** wurde sowohl vor als auch nach der Wirkstoff-freisetzung mit der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie untersucht. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tab. 59 und Abb. 99 gezeigt. Da die übrigen Proben unter den gleichen Bedingungen synthetisiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen ähnlich sind. Aus diesem Grund ist auf die Experimente verzichtet worden.

Das Stoffmengenverhältnis der Synthese beträgt $\text{TEOS}:\text{ATS} = 2:1$, was durch die NMR-Spektren auch relativ gut wiedergegeben wird. Ähnlich wie bei den übrigen Proben, die mit Hilfe der zweistufigen pH-Reaktionsführung synthetisiert wurden, ist die Linienintensität der Q^4 -Gruppe größer als die der Q^3 -Gruppe, was auf eine hohe Vernetzung des Gelgerüsts hindeutet.

Durch den Auswaschvorgang kommt es zu keiner Veränderung der Linienintensitäten.

7.6.3.2 Gelbildung bei pH = 1.5 (saure Reaktionsführung), unterschiedliche Temperatur

Mit den folgenden Gelen soll der Einfluss der Temperatur bei der sauren Reaktionsführung untersucht werden. Die Proben **AT7-3** bis **AT2-3** wurden bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ synthetisiert, während die Gelreaktion der Proben **AT7-1** bis **AT2-1** bei einer Temperatur von $50\text{ }^\circ\text{C}$ verlief.

Tab. 37: Stoffmengenverhältnis der Proben **AT7-3** bis **AT2-3**. Die Gelreaktion verläuft nach der sauren Reaktionsführung und bei $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Gel	relative molare Zusammensetzung						$t_{\text{Gel}} / \text{h}$
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H_2O :	PS	
AT7-3	1	0.14	1.14	0.053	5.90	0.047	< 6
AT4-3	1	0.25	1.24	0.058	6.45	0.052	< 6
AT2-3	1	0.50	1.50	0.070	7.77	0.062	< 6

Die Gele aus Tab. 37 wurden in der sauren Reaktionsführung synthetisiert. Die Gelreaktion verlief ohne Zugabe von NH_3 (aq.). Die Ausgangsmischung mit einem pH-Wert von ca. 1.5 wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Für die

weitere Gelreaktion wurden die Proben für 6 h im Trockenschrank bei 100 °C aufbewahrt, bis sich feste Gelkörper gebildet hatten, die für weitere drei Tage im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet wurden. Anders als bei den zweistufig hergestellten Gelen nimmt die Viskosität dieser Proben im Trockenschrank nur sehr langsam zu.

Durch den langsamen Gelprozess, bei dem der Gelpunkt nur schwer bestimmt werden kann, wird nicht soviel Lösungsmittel in das Gelgerüst eingebaut. Das Volumen der Proben nimmt im Trockenschrank langsam ab, bis sich nach ungefähr 6 h ein Gelkörper gebildet hat. Während der Trocknung schrumpft das Volumen der Gele weniger stark und es entstehen keine Risse, sodass sich ein glasiger und klarer Gelkörper bildet, der erst nach dem längeren Trockenvorgang einreißt und zerfällt.

Zum Vergleich wurden einige Gele bei 50 °C anstatt 100 °C hergestellt. Die Synthesezusammensetzungen sind in Tab. 38 gezeigt.

Tab. 38: Stoffmengenverhältnis der Proben der ATS-Reihe. Die Synthese verläuft im sauren Milieu bei pH = 1.5 und 50 °C.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
AT7-1	1	0.14	1.14	0.053	5.90	0.047	< 0,5
AT4-1	1	0.25	1.24	0.058	6.44	0.052	< 0,5
AT2-1	1	0.50	1.50	0.070	7.77	0.062	< 0,5

Die Lösungen mit einem pH-Wert von ca. 1.5 wurden für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach für die weitere Hydrolyse und Kondensation im Trockenschrank bei 50 °C offen aufbewahrt. Die so entstandenen Gele wurden für weitere drei Tage bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet.

Die Gelbildung verlief verglichen mit den Proben **AT7-3** bis **AT2-3** etwas langsamer.

In Abb. 70 sind die Freisetzungsergebnisse der beiden Probenreihen gezeigt.

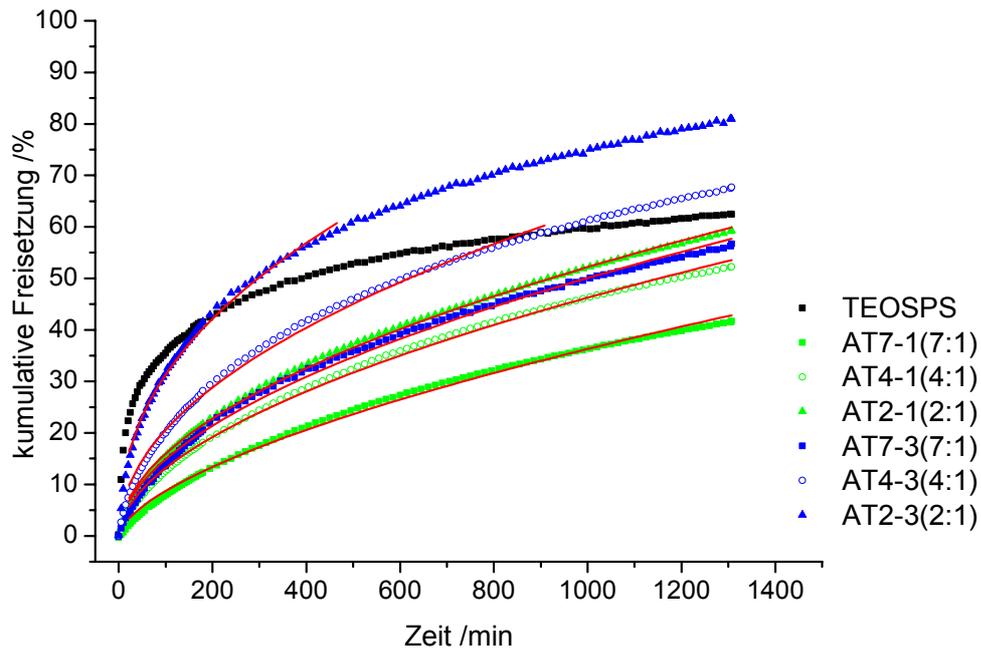


Abb. 70: Freisetzung verschiedener Gele der AT-Reihe, die im sauren Regime dargestellt wurden. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt.

Tab. 39: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k und Diffusionsexponent n aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS.

Probe	k	n
AT7-1	0.50 ± 0.03	0.62 ± 0.008
AT4-1	1.06 ± 0.04	0.55 ± 0.005
AT2-1	1.49 ± 0.05	0.52 ± 0.005
AT7-3	1.31 ± 0.04	0.53 ± 0.005
AT4-3	2.19 ± 0.06	0.49 ± 0.004
AT2-3	4.28 ± 0.10	0.43 ± 0.004

Bei der Wirkstofffreisetzung dieser einstufig synthetisierten Proben wird kein Burst-Effekt beobachtet.

Verglichen mit der Referenzprobe **TEOSPS** erreicht die Freisetzung nach 1000 min noch keinen Konzentrationsgrenzwert, d.h., es wird offenbar nicht die maximale Menge an PS im Untersuchungszeitraum abgegeben.

Es wird deutlich, dass die Anpassung an das kinetische Modell von PEPPAS hier sehr gut gelingt und die Abweichung nur geringfügig ist (s. Tab. 39).

Die Werte für den Diffusionsexponenten n der Proben **AT7-1** ($n = 0.62$) bis **AT2-1** ($n = 0.52$) liegen deutlich höher als die Werte der Proben **AT7-3** ($n = 0.53$) bis **AT2-3** ($n = 0.37$). Die Freisetzung verläuft also in den drei Proben **AT7-1** bis **AT2-1** linearer und es liegt ein anomaler Transportprozess vor (s. Kap. 5.4).

Auch bei den höheren Synthesetemperaturen wird der Einfluss der ATS-Konzentration erkennbar. Die Trägergele mit dem größeren Anteil an ATS setzen wiederum die größere Menge an PS frei (vgl. 1. Teil der ATS-Reihe).

Bei den Proben **ATS7-1** bis **AT2-1**, deren Gelprozess aufgrund der geringeren Temperatur langsamer verlief, verläuft die Freisetzung des Wirkstoffs weniger schnell. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der ATS-Reihe des 1. Teils. Auch dort führte eine langsamere Gelbildung durch den Einfluss des pH-Wertes zu einer stärker retardierten Wirkstofffreisetzung (s. Probe **ATSPS4-02**, Kap.7.6.1.5). Durch die langsame Gelbildung wird die PS fester in das Gel eingelagert. Der Einfluss von PS als Templat tritt stärker in den Vordergrund, da das Gastmolekül über einen längeren Zeitraum die Gelbildung dirigiert und seine Umgebung formt.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie sind in Tab. 40 aufgeführt. Das Verhältnis der T- und Q-Baugruppen zueinander stimmt für die Probe **AT2-1** relativ gut mit der Stoffmengenverhältnis aus der Synthese überein, während für die beiden übrigen Proben die Linienintensität für die T-Baugruppen leicht unter dem erwarteten Wert liegt.

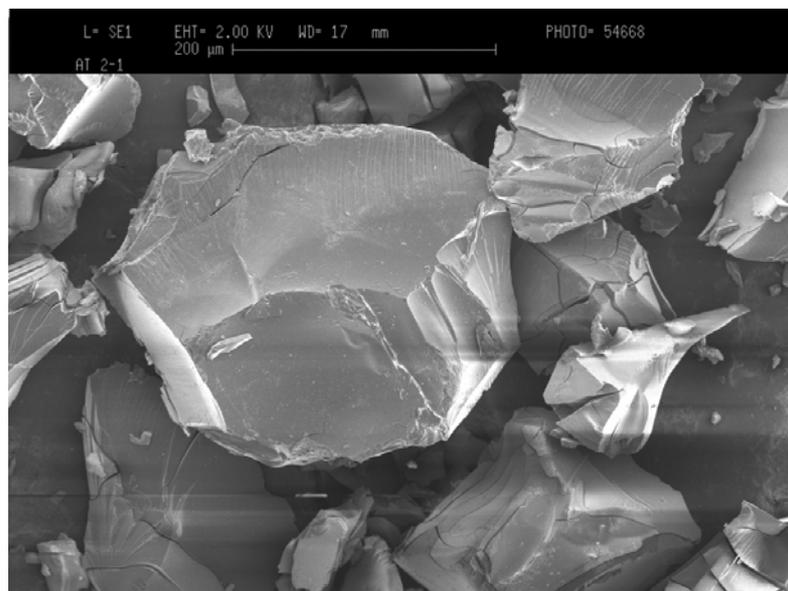
Bei dem Vergleich der NMR-Spektren vor und nach der Wirkstofffreisetzung wird deutlich, dass sich mit dem Auswaschvorgang das Verhältnis von Q^3 - zu Q^4 -Gruppe verändert. Bei den unbehandelten Gelen ist der Anteil der Q^3 -Baugruppen, verglichen mit den Gelen, die mit der zweistufigen Reaktionsführung dargestellt wurden, deutlich größer. Dies bestätigt das Ergebnis der NMR-Untersuchung der Proben **ATSPS4-02** und **ATSPS4-03**. Der Effekt ist auf eine fortschreitende Kondensation während des Freisetzungsvorgangs zurückzuführen.

Tab. 40: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele **AT7-1-AT2-1**.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
AT7-1	1.6	8.5	2.9	53.3	33.7	10.1	89.9
AT7-1G	1.6	7.9	3.0	46.3	41.2	9.5	90.5
AT4-1	6.8	11.8	6.8	42.6	32.0	18.6	81.5
AT2-1	7.5	25.2	3.1	35.0	29.2	32.7	67.3

7.6.3.3 Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop

Um die Oberfläche der Materialien, die unter der sauren Reaktionsführung dargestellt wurden, zu analysieren, sind in Abb. 71 die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der unbehandelten Probe **AT2-1** dargestellt.

**Abb. 71:** Elektronenmikroskopaufnahme des Gels **AT2-1** (TEOS:ATS = 2:1).

Es ist deutlich zu sehen, dass die Partikel ähnlich wie auch schon bei den Proben, die mit der zweistufigen Reaktionsführung synthetisiert wurden, eine glatte Oberfläche aufweisen. Die Partikel sind scharfkantig und von unterschiedlicher Form, was für die Analyse der Freisetzungskinetik von Nachteil ist, da hier von sphärischen Partikeln ausgegangen wird. Wenn die Gelbildung auf diese Weise abläuft, ist dieser Effekt aber nur schwer zu vermeiden.

7.6.3.4 Gelbildung bei unterschiedlichem pH-Wert, unterschiedliche Reaktionsführung

Als nächstes wird der Einfluss des pH-Wertes während der Synthese auf die Gelmaterialien untersucht. In den ersten zwei Gruppen von Gelen (Tab. 41, Tab. 42) wurde die zweistufige Reaktionsführung verwendet. Parallel zu der Veränderung des pH-Wertes wurde das Verhältnis TEOS:ATS variiert.

Tab. 41: Stoffmengenverhältnis der Gele mit ATS als zweitem Precursor, das Verhältnis TEOS:ATS wird variiert. Der pH-Wert während der Synthese betrug 1.9.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
AT7-6	1	0.14	1.82	0.053	8.84	0.047	< 0.5
AT4-6	1	0.25	1.99	0.058	9.67	0.052	< 0.5
AT2-6	1	0.50	2.40	0.070	11.65	0.062	< 0.5

Die Proben wurden auf ähnliche Weise dargestellt wie die Proben **AT7-1** bis **AT2-1**, deren Zusammensetzung in Tab. 38 angegeben ist. Die Ausgangslösungen wurden für 1 h verschlossen gerührt. Danach wurde 1 mL NH₃ (0.5 M) zugegeben, sodass ein pH-Wert von ca. 1.9 vorlag. Die Lösungen wurden für 1 h verschlossen gerührt und anschließend für die weiteren Reaktionen im Trockenschrank auf 50 °C erwärmt.

Tab. 42: Stoffmengenverhältnis der Proben der ATS-Reihe. Der pH-Wert während der Synthese betrug 3.6.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
AT7-5	1	0.14	1.82	0.053	8.84	0.047	< 0.5
AT4-5	1	0.25	1.99	0.058	9.67	0.052	< 0.5
AT2-5	1	0.50	2.40	0.070	11.65	0.062	< 0.5

Die Ausgangssubstanzen wurden ebenfalls für 1 h verschlossen gerührt. Danach wurden 2 mL NH₃ (0.5 M) zugegeben, sodass ein pH-Wert von ca. 3.6 vorlag. Die Lösungen wurden erneut für 1 h gerührt und anschließend für die

weitere Gelreaktion im Trockenschrank auf 50 °C temperiert und danach getrocknet.

Bei den nächsten Proben in Tab. 43 wurde durch die Verwendung von HCl (1 M) der pH-Wert nicht erhöht sondern erniedrigt.

Tab. 43: Stoffmengenverhältnis der Proben der ATS-Reihe. Der pH-Wert während der Synthese betrug ca. 0.45.

Gel	relative molare Zusammensetzung						t _{Gel} /d
	TEOS:	ATS:	EtOH:	HCl:	H ₂ O:	PS	
AT7-7	1	0.14	1.82	0.079	4.42	0.047	< 0.5
AT4-7	1	0.25	1.99	0.087	4.84	0.052	< 0.5
AT2-7	1	0.50	2.40	0.104	5.82	0.062	< 0.5

Auch hier wurden die Ausgangssubstanzen für 1 h verschlossen gerührt, wobei der pH-Wert bei ca. 1.5 lag. Danach wurde durch die Zugabe von HCl (1 M) der pH-Wert auf ca. 0.45 abgesenkt. Die so entstandenen Lösungen wurden ebenfalls für 1 h gerührt und dann im Trockenschrank bei 50 °C temperiert und getrocknet.

In Abb. 72 und Abb. 73 sind die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen dieser Gelproben dargestellt. Die Werte für die kinetische Anpassung nach PEPPAS sind in Tab. 44 angegeben.

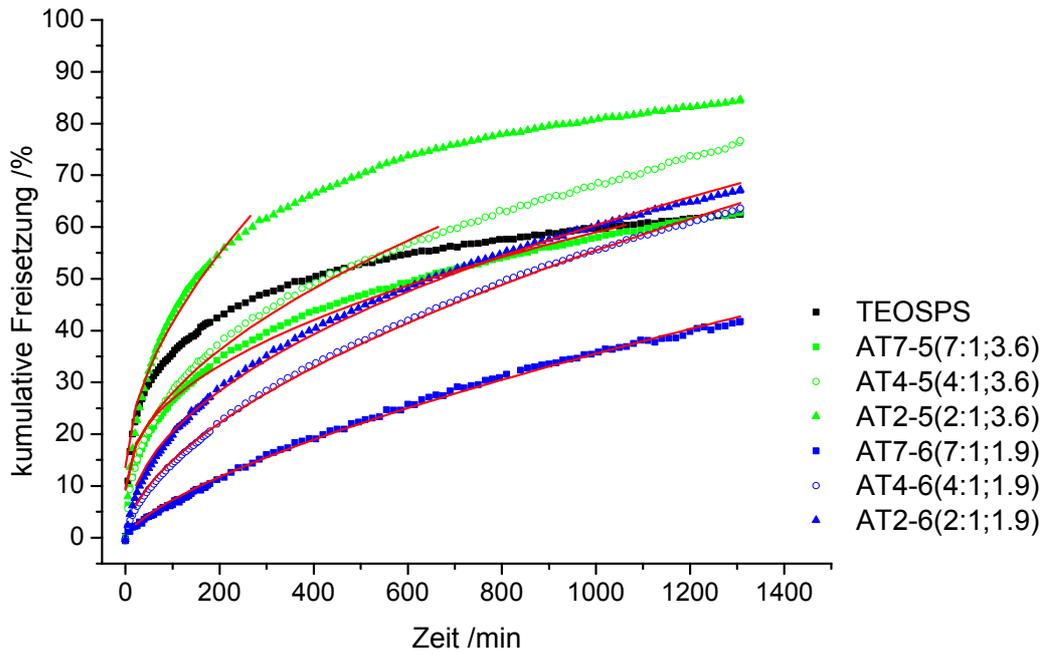


Abb. 72: Freisetzung einiger Gele der AT-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben und der pH-Wert bei der Synthese. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt.

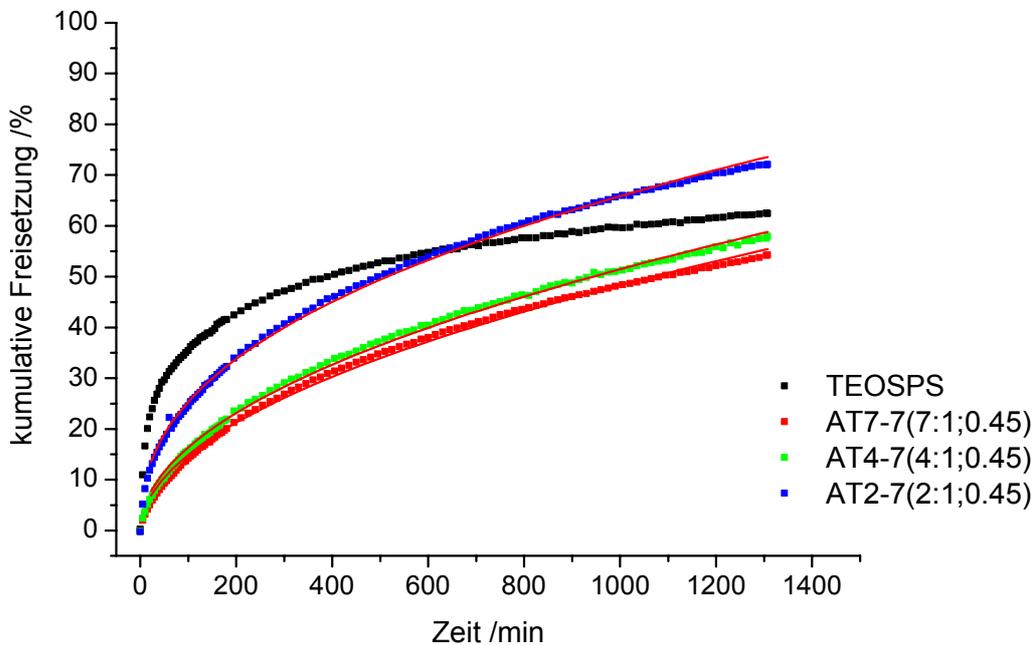


Abb. 73: Freisetzung einiger Gele der AT-Reihe. In Klammern ist das Verhältnis TEOS:ATS angegeben und der pH-Wert bei der Synthese. Zum Vergleich wird die Freisetzung von **TEOSPS** gezeigt.

Tab. 44: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k , Diffusionsexponent n und der Parameter b für den Burst-Effekt aus der Anpassung an das Modell von PEPPAS.

Probe	k	n	b
AT7-5	2.07 ± 0.09	0.46 ± 0.007	9.60
AT4-5	1.65 ± 0.09	0.53 ± 0.009	9.97
AT2-5	2.07 ± 0.22	0.56 ± 0.021	13.58
AT7-6	0.31 ± 0.02	0.69 ± 0.01	-
AT4-6	1.08 ± 0.04	0.57 ± 0.006	-
AT2-6	2.35 ± 0.07	0.47 ± 0.005	-
AT7-7	1.42 ± 0.03	0.51 ± 0.003	-
AT4-7	1.67 ± 0.03	0.50 ± 0.003	-
AT2-7	3.76 ± 0.05	0.41 ± 0.002	-

Die Proben **AT7-5** bis **AT2-5**, die bei einem pH-Wert von 3.6 in einem weniger sauren Milieu synthetisiert wurden, zeigen einen Burst-Effekt und ein steileres Freisetzungsprofil, während die Proben **AT7-6** bis **AT2-6** eine deutlich stärker retardierte Wirkstofffreisetzung aufweisen. Interessant ist hier vor allem die Probe **AT7-6** ($n = 0.69$), die einen vergleichbaren Freisetzungsverlauf zeigt wie die Probe **AT7-1** ($n = 0.62$). Beide Proben weisen ein Freisetzungsprofil auf, welches einer lineareren Freisetzung ($n = 1.0$) mit einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung nahe kommt. Die Kurvenverläufe für die Proben **AT7-7** bis **AT2-7** liegen wieder höher als bei den Proben, die bei einem höheren pH-Wert synthetisiert wurden (vgl. **AT7-6** bis **AT2-6**). Auch die Diffusionsexponenten sind wieder geringer (z.B. **AT7-6** (pH = 1.9) $n = 0.69$; **AT7-7** (pH = 0.45) $n = 0.51$). Darüber hinaus sind auch die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten bei diesen drei Proben erneut größer, was auf stärkere Wirkstofffreisetzung hinweist (s. Tab. 44).

Offensichtlich lässt sich die Freisetzung nur zu einem gewissen Grad durch den pH-Wert verlangsamen. Eine weitere Verringerung des pH-Wertes führt zu einem Anstieg der Wirkstofffreisetzung.

Da die Hydrophilie der Gelmatrix durch die gleichen Anteile an ATS nicht verändert wurde, könnte dieser Effekt auf die Porosität zurückzuführen sein, die bei Sol-Gel Silicagelen bei einem pH-Wert unterhalb des isoelektrischen Punktes (pH = 1-3) wieder zunimmt. Außerdem ist bei einem pH-Wert unterhalb

des isoelektrischen Punktes sowohl PS als auch das Gelgerüst positiv geladen, was zu einer abstoßenden Wechselwirkung führt. Somit ist PS nicht mehr so fest im Gel gebunden und wird leichter abgegeben.

Für folgende Gelproben: **AT7-3** bis **AT2-3**, **AT7-5** bis **AT2-5** und **AT7-6** bis **AT2-6** wurden stellvertretend die ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele aufgenommen, die ein Stoffmengenverhältnis TEOS:ATS von 4:1 aufweisen.

Die dazugehörigen NMR-Spektren und Linienintensitäten der einzelnen Baugruppen sind im Anhang in Tab. 60 und Abb. 101 aufgeführt.

Es wird deutlich, dass sich mit zunehmendem pH-Wert das Verhältnis von Q^3 - zu Q^4 -Baugruppen in Richtung der Q^4 -Baugruppe verschiebt (vgl. auch Probe **ATSPS40-03b**). Offensichtlich führt die saurere Reaktionsführung mit niedrigerem pH-Wert dazu, dass der Kondensationsprozess langsamer und nicht so vollständig abläuft.

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Synthesetemperaturen zeigt sich, dass bei höheren Temperaturen die Linienintensität der weniger vernetzten Q^2 -Baugruppe zunimmt, d.h., dass die Kondensation noch schneller und weniger vollständig abläuft. Der Vernetzungsgrad des Gelgerüsts nimmt ab. Das Verhältnis der Stoffmengen aus der Synthese wird im Verhältnis der T- und Q-Baugruppen im NMR-Spektrum relativ gut wiedergegeben, d.h. ATS wurde vollständig in die Gelmatrix eingebunden.

Die Ergebnisse der ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Proben **AT7-7** und **AT4-7**, die bei sehr niedrigem pH-Wert synthetisiert wurden, sind vergleichbar mit den Spektren der Proben **AT7-1** und **AT4-1**, der Unterschied der Linienintensitäten ist relativ gering (s. Anhang Tab. 61 und Abb. 102).

Auch bei diesen drei Proben stimmt das Verhältnis der Linienintensitäten mit dem Syntheseverhältnis recht gut überein.

7.6.4 Porosität der Gele der ATS-Reihe (2. Teil)

Im Folgenden werden mit Hilfe der Stickstoffadsorption und der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy die Poreneigenschaften der bei erhöhten

Temperaturen hergestellten Gele charakterisiert und im Zusammenhang mit der Freisetzungskinetik diskutiert.

7.6.4.1 Ergebnisse der Stickstoffadsorptionsuntersuchungen

Sowohl die unbehandelten als auch die in HCl (0.1 %) ausgewaschenen Proben zeigen nur eine sehr geringfügige Adsorption von Stickstoff ($< 1 \text{ cm}^3/\text{g}$). Die spez. Oberfläche liegt damit ähnlich wie bei den Proben **ATSPS04** und **ATSPS05** (s. Kap. 7.6.2.1) bei allen untersuchten Gelen unterhalb von $2 \text{ m}^2/\text{g}$. Offensichtlich sind nach dem Auswaschvorgang entweder keine Poren vorhanden oder sie sind mit Hilfe der Stickstoffadsorption nicht zu identifizieren. Die Stickstoffadsorption liefert also keine Erklärung dafür, dass die Freisetzung bei einem pH-Wert von 1.9 (**AT7-6**) am stärksten verzögert wird. Es wurden daher wiederum PALS-Untersuchungen durchgeführt.

7.6.4.2 Ergebnisse der PALS-Untersuchung der Gele der ATS-Reihe (2. Teil)

Das Gel **ATSPS40-03b** (TEOS:ATS = 2:1) wurde mit Hilfe der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy untersucht. Dieses Gel wurde auf einem ähnlichen Syntheseweg hergestellt wie die Probe **ATSPS04**, deren PALS-Ergebnisse in Kap. 7.6.2.3 dargestellt wurden. Bei der hier untersuchten Probe war die Temperatur während der Synthese höher.

Das unbehandelte Gel zeigt lediglich eine einzelne Lebenszeit-Komponente τ_3 von 2.0 ns mit einer Intensität I_3 von 10.5 %. In Abb. 74 sind die Lebenszeit-Komponenten der Probe in Abhängigkeit von der Auswaschdauer dargestellt. Die kürzere Lebenszeit-Komponente ändert sich im Verlauf des Auswaschvorgangs nur geringfügig, während die Lebenszeit τ_4 deutlich ansteigt. Ähnlich wie bei der Probe **ATSPS04** entstehen bei der Freisetzung von PS aus dem Gelgerüst vornehmlich größere Poren, deren Größe mit steigender Auswaschdauer zunimmt (s. Tab. 35 und Tab. 45).

Tab. 45: Positron-Lebenszeiten und Intensitäten der Probe **ATSPS40-03b** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%	τ_4 /ns	I_4 /%	I_3+I_4 /%
100 min	0.9	6.2	3.1	5.0	11.2
200 min	1.8	9.5	5.3	4.1	13.6
450 min	1.9	10.2	6.3	4.0	14.2
16 h	2.1	8.7	7.8	5.3	14.0

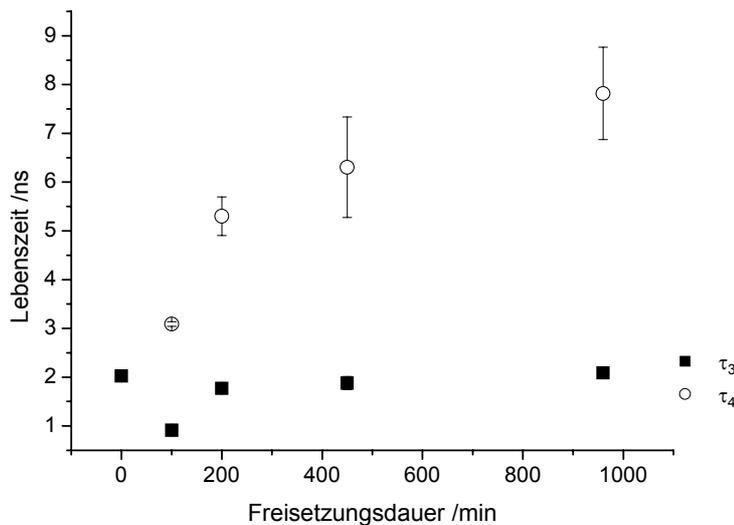


Abb. 74: Lebenszeiten-Komponenten der Probe **ATSPS40-03b** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die Intensitäten der Positron-Lebenszeiten und die sich daraus ergebende Gesamtintensität (I_3+I_4) sind in Abb. 75 dargestellt. Die Gesamtintensität steigt genauso wie bei der Probe **ATSPS04** leicht an, wobei I_4 mit zunehmender Auswaschdauer annähernd konstant bleibt, d.h., dass sich die Anzahl dieser Porenart im Gerüst nicht verändert, aber die wachsenden τ_4 -Werte zeigen eine Volumenzunahme an.

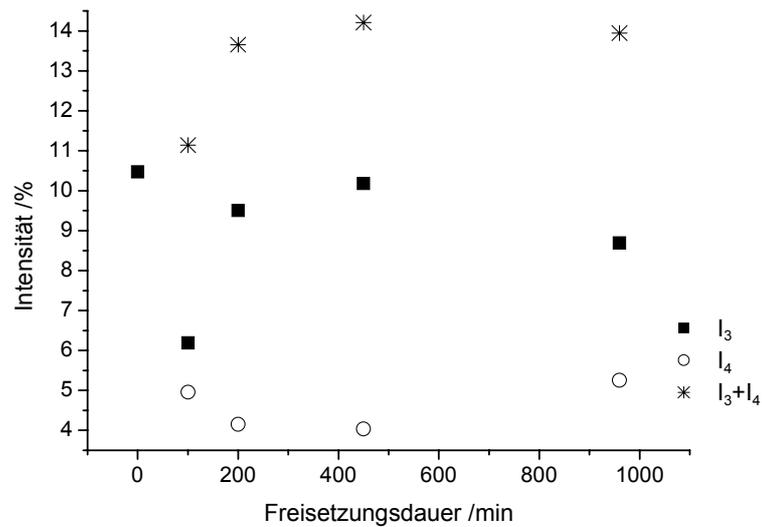


Abb. 75: Intensitäten der Lebenszeit-Komponenten der Probe **ATSPS40-03b**.

Dies ist auch ein Unterschied zu den Beobachtungen der PALS-Untersuchung der Probe **ATSPS04**, bei der sowohl das Volumen der größeren Poren als auch deren Anzahl zunahm.

Um zu untersuchen, ob bei den Proben, die bei niedrigerem pH-Wert synthetisiert wurden, ebenfalls eine Veränderung der Porosität auftritt, die mittels der Stickstoffadsorption nicht erkennbar wird, sind ebenfalls die Positron-Lebenszeiten der Proben **AT7-1** (TEOS:ATS = 7:1, pH = 1.5) und **AT2-1** (TEOS:ATS = 2:1, pH = 1.5) gemessen worden.

Abb. 76 zeigt das Ergebnis der PALS-Untersuchung des Gels **AT7-1** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer. Es liegt in allen Proben nur die kurze Lebenszeit-Komponente τ_3 vor, die von 1.7 ns (nicht ausgewaschen) bis 2.0 ns (16 h) ansteigt (s. Tab. 46). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass die Probe eine deutlich verzögerte Freisetzung zeigt mit einer relativ kleinen Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k (s. Tab. 39). Das bimodale Porensystem (**ATSPS40-03b**) mit dem Anteil an größeren Poren führt bei den Proben der ATS-Reihe zu einer stärkeren Wirkstofffreisetzung. Offensichtlich wird ein lineares Freisetzungsprofil eher durch die Einlagerung von PS in die kleineren Poren erreicht.

Tab. 46: Positron-Lebenszeiten und Intensitäten der Probe **AT7-1** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%
0 min	1.7	4.4
150 min	1.7	5.9
200 min	1.8	6.7
450 min	1.9	6.5
16 h	2.0	8.9

Wie auch schon bei den ersten Gelen beobachtet wurde, steigt die kurze Lebenszeit-Komponente mit zunehmender Auswaschdauer nur sehr geringfügig an. Die kleinere Porengröße ist hier also genauso wie bei den vorangegangenen Proben mit bimodalen Porensystemen wenig von der Auswaschung beeinflusst.

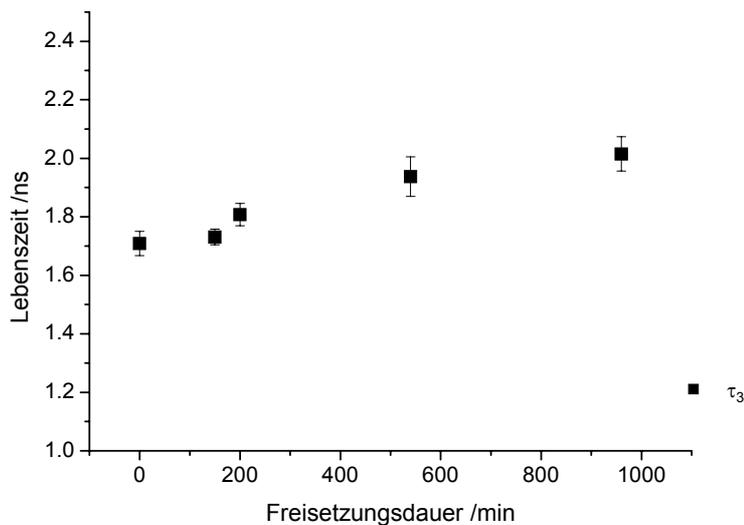


Abb. 76: Positron-Lebenszeiten der Probe **AT7-1** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die Intensitäten der τ_3 -Komponenten steigen mit zunehmender Auswaschzeit von 4.4 % (0 min, nicht extrahiert) bis 8.9 % (960 min) an, das heißt, dass der Anteil der Poren im Porengerüst mit zunehmender Freisetzungsdauer zunimmt (s. Tab. 46 und Abb. 77).

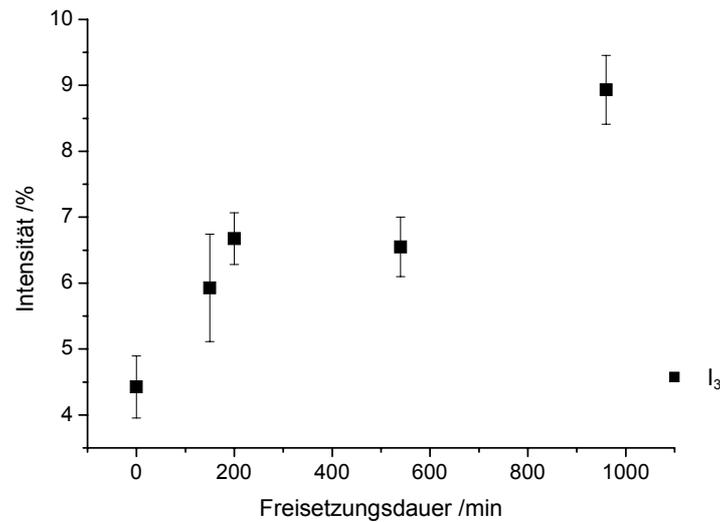


Abb. 77: Intensität I_3 der Positron-Lebenszeit τ_3 der Probe **AT7-1** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

In Tab. 47 sind die Ergebnisse der Positron-Lebenszeit Untersuchung des Gels **AT2-1** (TEOS:ATS = 2:1) in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer dargestellt. Dieses Gel ist genauso wie das Gel **AT7-1** ohne die Zugabe von NH_3 -Lösung bei einem pH-Wert von 1.5 synthetisiert worden. Es zeigt ebenfalls nur die kurze Lebenszeit-Komponente τ_3 , welche mit zunehmender Extraktionsdauer leicht ansteigt. Bei dieser Probe ist jedoch nun ein deutlicherer Anstieg der kurzen Lebenszeit τ_3 festzustellen, wenn auch immer noch in einem kleinen Rahmen zwischen 1.7 ns und 2.2 ns. Das Freisetzungsprofil zeigt ebenfalls eine stärkere Freisetzung, die aber wiederum einen eher linearen Verlauf aufweist (s. Tab. 44).

Tab. 47: Positron Lebenszeiten und Intensitäten der Probe **AT2-1** in Abhängigkeit von der Auswaschdauer.

Auswaschdauer	τ_3 /ns	I_3 /%
0 min	1.7	5.2
150 min	1.8	5.5
200 min	1.9	7.6
450 min	2.0	9.0
16 h	2.2	10.9

Die Intensitäten sind in Abb. 78 dargestellt. Bei dieser Probe nimmt die Anzahl der Poren mit zunehmender Auswaschzeit sogar noch stärker zu als bei der Probe **AT7-1**.

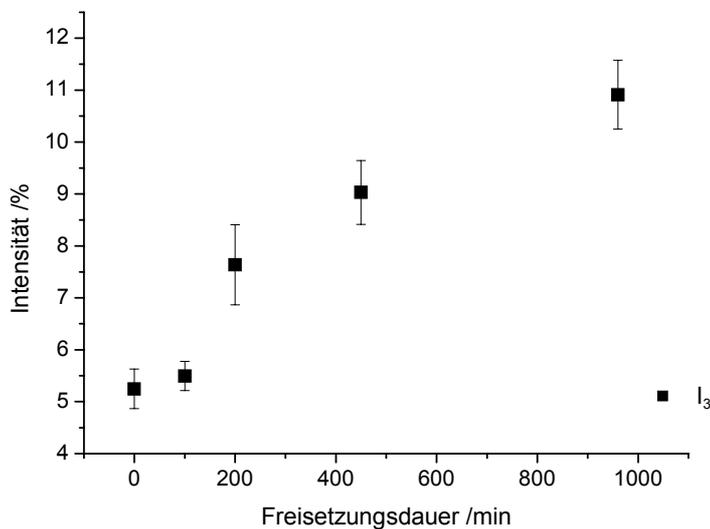


Abb. 78: Intensitäten der Lebenszeit-Komponente τ_3 der Probe **AT2-1** in Abhängigkeit von der Freisetzungsdauer.

Die Ergebnisse in Tab. 46 und Tab. 47 belegen somit, dass eine Freisetzung aus den kleineren Poren stattfindet.

Ein größerer Anteil an ATS im Hybridgel führt zu einer Zunahme von Poren, aus denen PS freigesetzt werden kann.

7.6.5 Besondere Poreneigenschaften

Es stellt sich die Frage, warum bei der Stickstoffadsorption nur eine sehr geringe Porosität detektiert wird, während mit dem PALS-Experiment größere Poren sichtbar gemacht werden.

Es wird angenommen, dass der Temperaturunterschied bei den beiden Messmethoden eine entscheidende Rolle spielt. Die Wirkstofffreisetzung findet genauso wie die PALS-Untersuchung bei Raumtemperatur statt, wohingegen die Stickstoffadsorption bei einer Temperatur von 77 K durchgeführt wird. Dieser Temperaturunterschied könnte dazu führen, dass die Acetoxypropyl-

Seitenketten bei tiefen Temperaturen ihre Flexibilität und Beweglichkeit verlieren und einfrieren. Sie blockieren somit den Eintritt des Stickstoffs in die Poren. Da mit Hilfe der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy auch Poren detektiert werden können, die blockiert sind und deshalb keinen Zugang zur äußeren Oberfläche haben, können die durch die Freisetzung von PS entstandenen Poren damit sichtbar gemacht werden. Der gleiche Effekt ist bei der Probe **ATSPS04** (s. Kap. 7.6.2.3) erkennbar.

Zur Unterstützung dieser Annahme sind ^1H -MAS-NMR-Spektroskopie Experimente bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt worden, um eine Aussage über die Beweglichkeit der organischen Seitenketten machen zu können (s. Abb. 79).

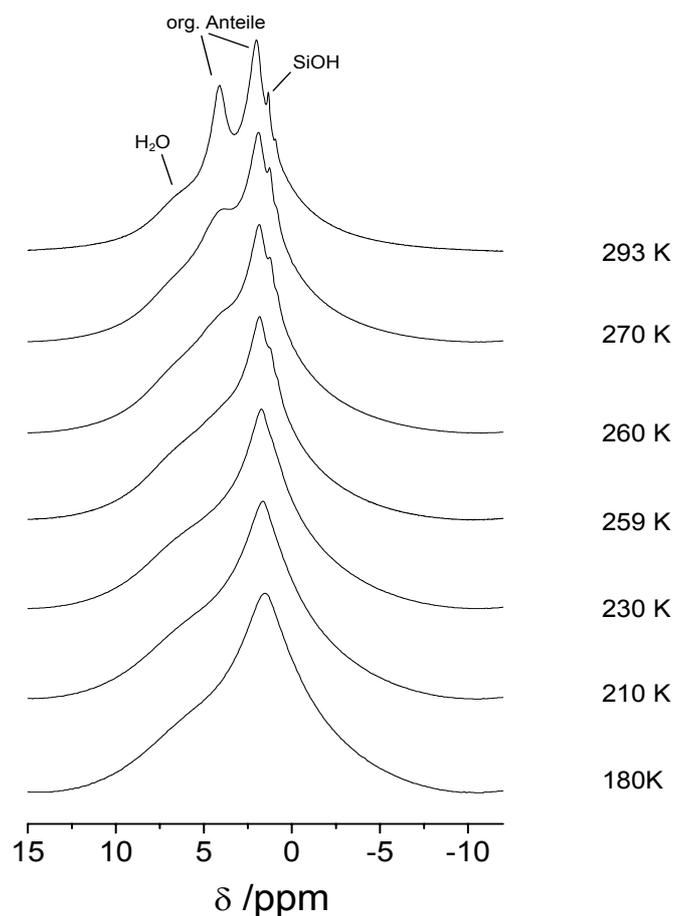


Abb. 79: ^1H -MAS-NMR-Spektren der Probe **ATSPS40-03bG** bei unterschiedlichen Temperaturen.

Die Probe **ATSPS40-03bG** hat im Freisetzungsexperiment über 80 % des Wirkstoffs abgegeben, sodass die Protonen in dieser Probe zu einem großen Teil den Acetoxypropyl-Seitenketten zuzuordnen sind. Es ist ersichtlich, dass mit abnehmender Temperatur die Linienbreite deutlich zunimmt und die Beweglichkeit der Protonen bei 180 K stark vermindert ist.

Dadurch können die organischen Seitenketten bei 77 K eine Art Verschluss für die Poren bilden. Im Freisetzungsexperiment bei 310 K sind sie beweglicher und lassen das PS aus der Gelmatrix herausdiffundieren. Bei dem Freisetzungsvorgang kollabieren die Poren nicht, was nach der Stickstoffadsorption noch vermutet wurde.

Es wird angenommen, dass die Poren nach der Abgabe von Persantin schrumpfen. Andernfalls könnte keine größere Menge an PS in die Poren eingelagert sein, denn das Persantinmolekül ist relativ groß verglichen mit dem Porendurchmesser, ermittelt nach der PALS-Methode. Berücksichtigt werden muss aber wiederum, dass bei der PALS-Untersuchung eine sphärische Porenstruktur zu Grunde gelegt wird.

Für ein Schrumpfen der Poren spricht ebenfalls die Tatsache, dass es nicht möglich war PS zu resorbieren. In mehreren Experimenten sind Gele, die eine relativ große Menge an PS während der Freisetzung abgeben, in einer hochkonzentrierten Persantin-Lösung gerührt worden. Es konnte aber keine Aufnahme von Persantin gefunden werden.

In der Stickstoffadsorption sind die Poren also bei tiefen Temperaturen verschlossen und es kann keine Porosität detektiert werden. Lediglich durch die Positron-Lebenszeit Analyse können die entstandenen Poren unabhängig von ihrer Zugänglichkeit gezeigt werden.

8 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe des Sol-Gel-Verfahrens Hybridgele herzustellen, die als Trägermaterialien für die kontrollierte Freisetzung dienen sollen. Die Hybridgele wurden aus Tetraethylorthosilicat und einem ausgewählten T-Monomer mit einer organischen Seitenkette hergestellt. Als Modellsubstanz wurde der pharmazeutische Wirkstoff Dipyridamol (Persantin[®]) verwendet.

Zunächst wurde durch Variation der Reaktionsparameter (z.B. pH-Wert, Temperatur, Wasser/Alkoxid-Verhältnis, Verhältnis Q-Monomer/T-Monomer) ein geeigneter Syntheseweg für die Hybridgele gefunden, damit homogene Gelkörper entstanden, in die Persantin in-situ eingelagert werden konnte. Durch die in-situ Einlagerung von Persantin ist es möglich, eine hohe Beladung von bis zu 20 Gewichtsprozent zu erreichen. Durch Pulverröntgendiffraktometrie- und Differenzwärmestromkalorimetrie-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Persantin während des Gelprozesses nicht auskristallisiert, sondern in der Gelmatrix verteilt vorliegt.

Durch die Variation des zweiten Precursors und der oben genannten Synthesebedingungen konnte die Freisetzungsrates in 0.1-prozentiger HCl-Lösung beeinflusst werden. Die kinetische Auswertung der Freisetzung des Wirkstoffs erfolgte nach dem Modell von PEPPAS mit folgender Gleichung: $M_t/M_\infty = k \cdot t^n + b$, sodass eine Aussage über den Freisetzungsmechanismus gemacht werden konnte. Bei der Verwendung von Acetoxypropyltrimethoxysilan kam es zu einer Steigerung der Wirkstofffreisetzung mit zunehmender Konzentration des T-Monomers. Demgegenüber wurde bei den Ausgangssubstanzen, die eine stärker hydrophobe Seitenkette aufweisen (z.B. Benzyltriethoxysilan, Phenyltriethoxysilan, Propyltriethoxysilan), die Wirkstofffreisetzung bei steigender Konzentration des zweiten Precursors deutlich verringert. Mit zunehmender Konzentration an PS kommt es zu einem stärkeren Burst-Effekt und einer weniger retardierten Freisetzung. Werden die Gele bei einem pH-Wert in der

Nähe des isoelektrischen Punktes ($\text{pH} = 1-3$) synthetisiert, dann ist die anschließende Freisetzung unabhängig vom T-Monomer stärker verzögert. Das Freisetzungsprofil folgt dann am ehesten einer Kinetik 0. Ordnung, was eine Voraussetzung für die gleichmäßige Wirkstoffabgabe ist.

Da Persantin in neutralem Medium praktisch unlöslich ist, war es schwierig, eine basische Reaktionsführung zu verwenden.

Die Präsenz von Persantin im Sol-Gel-Prozess beeinflusst die Entstehung des Porensystems. Mittels Stickstoffadsorptionsuntersuchungen wurde gezeigt, dass die Gele, bei denen Persantin im Freisetzungsvorgang extrahiert wurde, veränderte Poreneigenschaften aufweisen verglichen mit den unbeladenen Gelen. Beim Einsatz von Persantin wird die Bildung von Mesoporen unterdrückt. Es könnte sich um eine Art von Templatwirkung des Gastmoleküls handeln.

Durch den Einbau von Acetoxypropyl-Seitenketten in das Gelgerüst kam es zu einer ungewöhnlichen Beobachtung. Nach dem Freisetzungsvorgang ließ sich mit Stickstoffadsorptionsuntersuchungen keine Vergrößerung der Porosität nachweisen, obwohl diese Proben die größte Wirkstofffreisetzung zeigten. Die spezifischen Oberflächen betragen genauso wie bei den Gelen, die nicht ausgewaschen wurden, weniger als $2 \text{ m}^2/\text{g}$. Die übrigen Gelmaterialien zeigten im Gegensatz dazu eine deutliche Zunahme der Porosität, obwohl sie weniger PS freisetzten.

Die erste Annahme war, dass Persantin auf der äußeren Oberfläche der Gele der ATS-Reihe adsorbiert ist. Dies konnte aber durch Untersuchungen mit der Mikrosonde ausgeschlossen werden, da kein Stickstoff auf der äußeren Oberfläche zu finden war. Eine weitere Möglichkeit ist, dass durch den Freisetzungsprozess die Gelmatrix kollabiert, sodass die Porenstruktur nicht erhalten bleibt. Diese Erklärung wurde mittels der Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy ausgeschlossen. Es zeigte sich mit dieser Methode eine deutliche Zunahme der Porosität mit Zunahme der Freisetzungsdauer. Diese Poren sind also offensichtlich für die Stickstoffadsorption nicht zugänglich.

Ein Modell, welches mit allen Experimenten in Einklang zu bringen ist, ist eine Blockierung der Poren durch die Acetoxypropyl-Seitenketten. Bei einer

Temperatur von 77 K, bei der die Stickstoffadsorption durchgeführt wird, ist die Beweglichkeit der organischen Seitenketten eingefroren, wie temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen zeigen. Bei 37 °C sind die Acetoxypropyl-Seitenketten flexibel und Persantin kann freigesetzt werden.

In Abb. 80 ist eine schematische Darstellung des möglichen Modells gezeigt, welches den Verschluss der Poren erklärt.

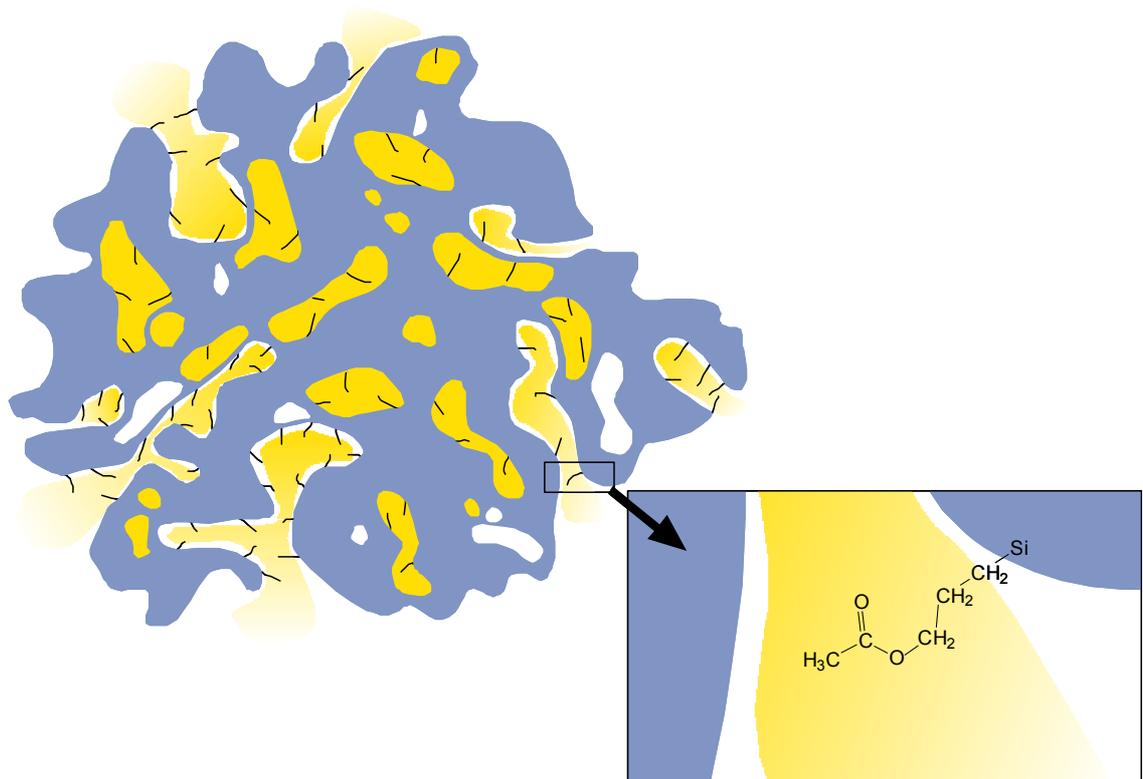


Abb. 80: Modell für die ungewöhnliche Porosität der Hybridgele mit Acetoxypropyl-Seitenketten.

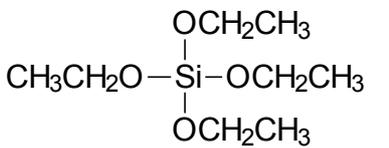
Die Acetoxypropyl-Seitenketten belegen die innere Oberfläche der Hohlräume. Ihre Beweglichkeit beeinflusst den Transport eingelagerter Spezies. Außerdem verhindern sie die Adsorption von Sondenmolekülen bei tiefer Temperatur, wo die Poren durch die eingefrorenen Seitenketten blockiert sind.

9 Anhang

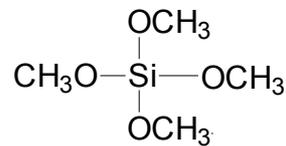
9.1 Abkürzungen

AS	3-(2-Aminoethylamino)propyltrimethoxysilan
ATS	Acetoxypropyltrimethoxysilan
BTS	Benzyltriethoxysilan
DSC	Differenzwärmestromkalorimetrie
FTS	Phenyltriethoxysilan
MAS	Magic Angle Spinning
MTS	Methyltriethoxysilan
PALS	Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy
PS	Persantin
PTS	n-Propyltriethoxysilan
TEOS	Tetraethylorthosilicat
TMOS	Tetramethylorthosilicat

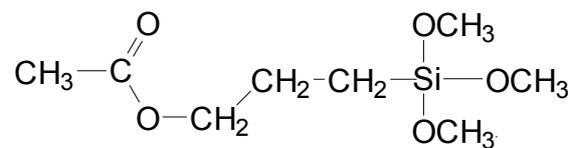
9.2 Strukturformeln der Monomere



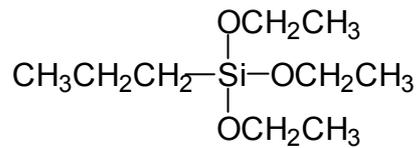
Tetraethylorthosilicat (TEOS)



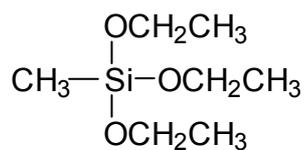
Tetramethylorthosilicat (TMOS)



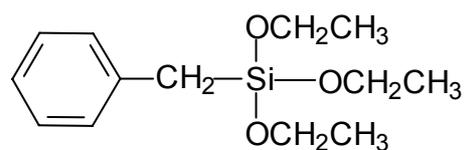
Acetoxypropyltrimethoxysilan (ATS)



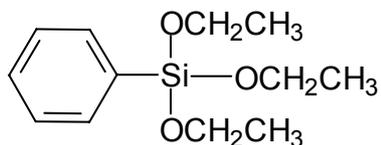
n-Propyltriethoxysilan (PTS)



Methyltriethoxysilan (MTS)



Benzyltriethoxysilan (BTS)



Phenyltriethoxysilan (FTS)

9.3 DSC-Messungen

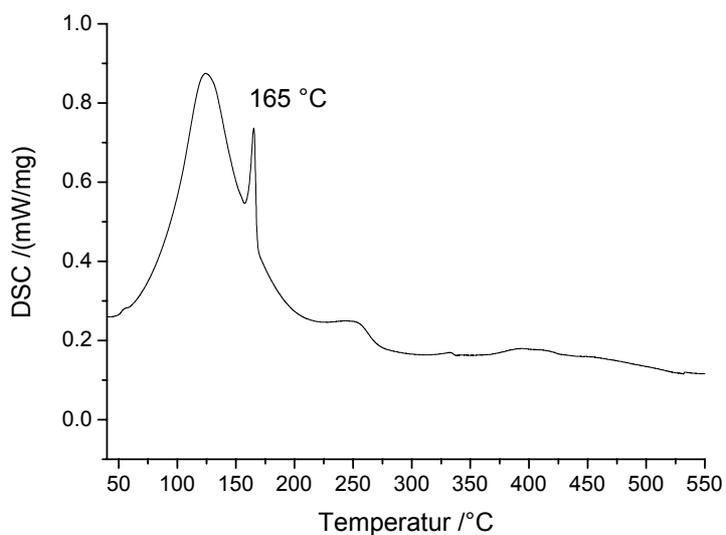


Abb. 81: DSC-Messung der physikalischen Mischung aus **TEOS1** und PS. Der Schmelzbereich von PS liegt zwischen 163 und 167 °C.

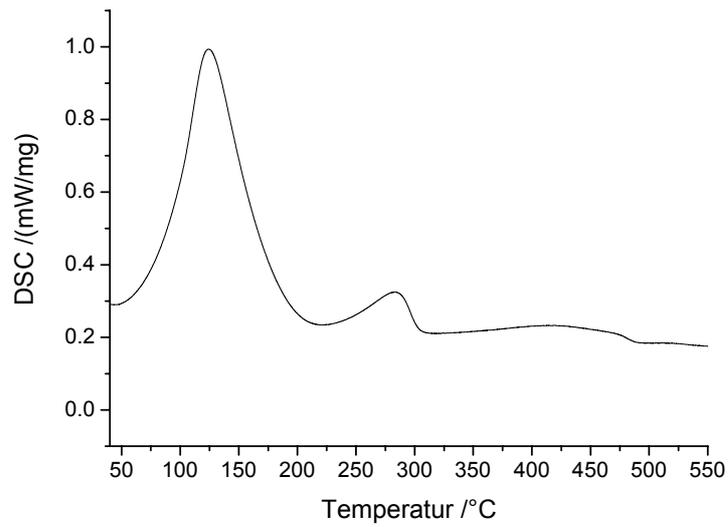


Abb. 82: DSC-Messung des Gels TEOSPS. Dieses Ergebnis ist repräsentativ für die übrigen Trägergele.

9.4 Röntgenbeugungsergebnisse

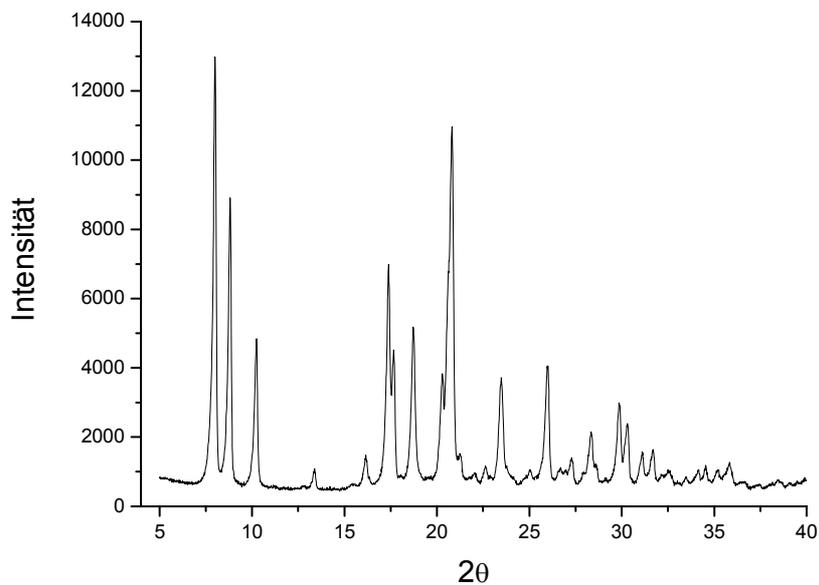


Abb. 83: Röntgendiffraktogramm von reinem Persantin.

9.5 ^{29}Si -MAS-NMR-Messungen

Ergebnisse der Gele ohne T-Monomer

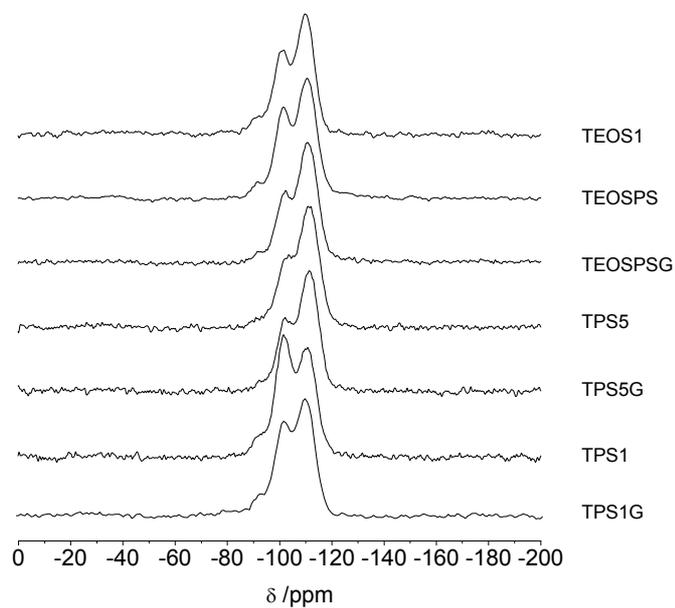


Abb. 84: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen der TEOS-Reihe.

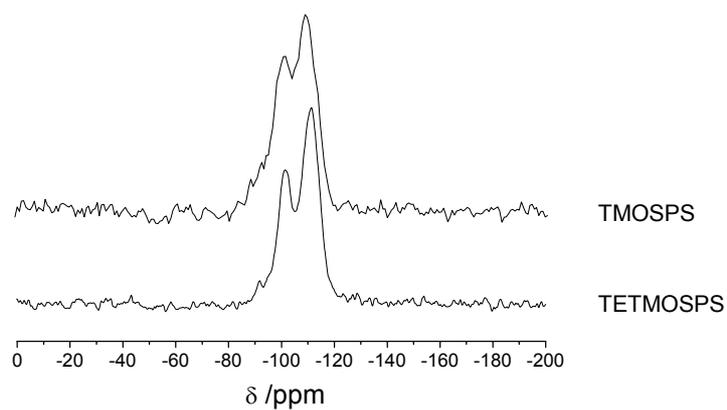


Abb. 85: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele **TMOSPS** und **TETMOSPS**.

Ergebnisse der Gele der MTS-Reihe

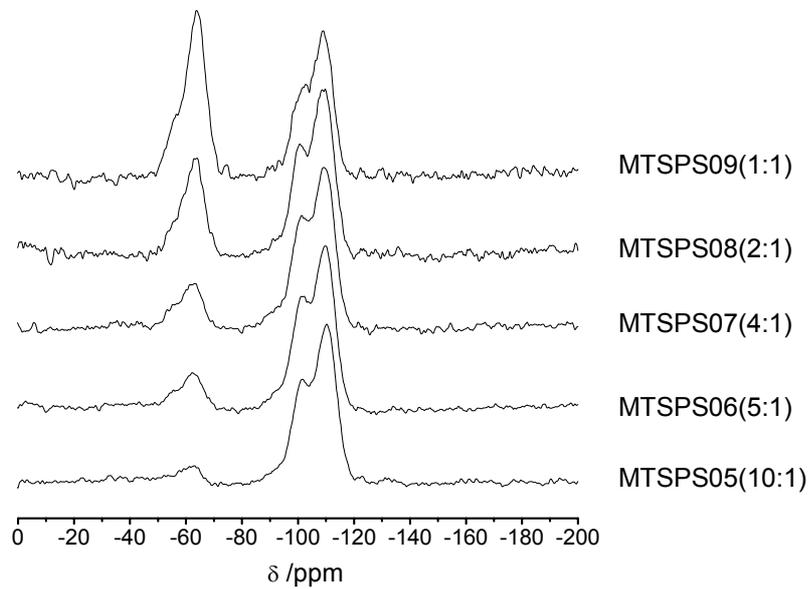


Abb. 86: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen der MTS-Reihe, die unter der zweistufigen Reaktionsführung synthetisiert wurden. In Klammern ist das Stoffmengenverhältnis TEOS:MTS angegeben.

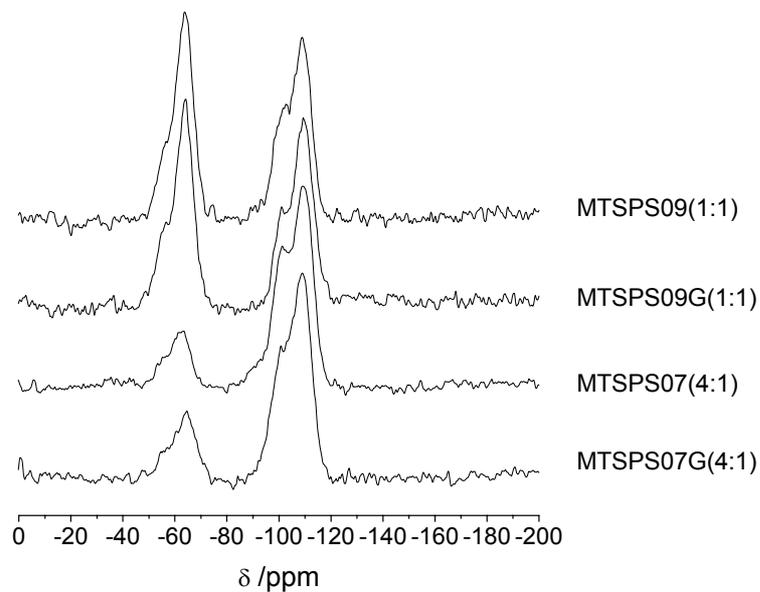


Abb. 87: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen der MTS-Reihe im Vergleich mit den ausgewaschenen Proben **MTSPS09G** und **MTSPS07G**.

Tab. 48: ^{29}Si -MAS-NMR: Anteile der Linienintensitäten der Gele der MTS-Reihe. In Klammern ist das Syntheseverhältnis T- und Q-Monomere angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	∑ T /%	∑ Q /%
MTSPS09(1:1)	14.5	34.0	0.7	20.6	30.2	48.5	51.5
MTSPS09G	15.2	35.7	0.2	13.6	35.3	50.9	49.1
MTSPS08(2:1)	11.0	21.9	0.7	19.9	46.5	32.9	67.1
MTSPS07(4:1)	5.4	12.9	2.3	23.8	55.6	18.3	81.7
MTSPS07G	6.6	14.2	0.7	24.9	53.6	20.8	79.2
MTSPS06(5:1)	4.3	9.6	2.6	25.0	58.5	13.9	86.1
MTSPS05(10:1)	1.7	4.1	0.9	35.4	57.9	5.8	94.2

Ergebnisse der Gele der PTS-Reihe

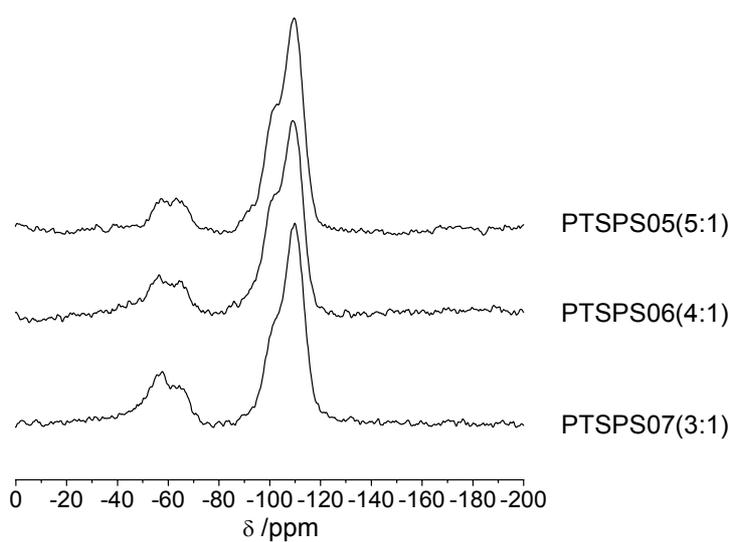


Abb. 88: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Probe der PTS-Reihe.

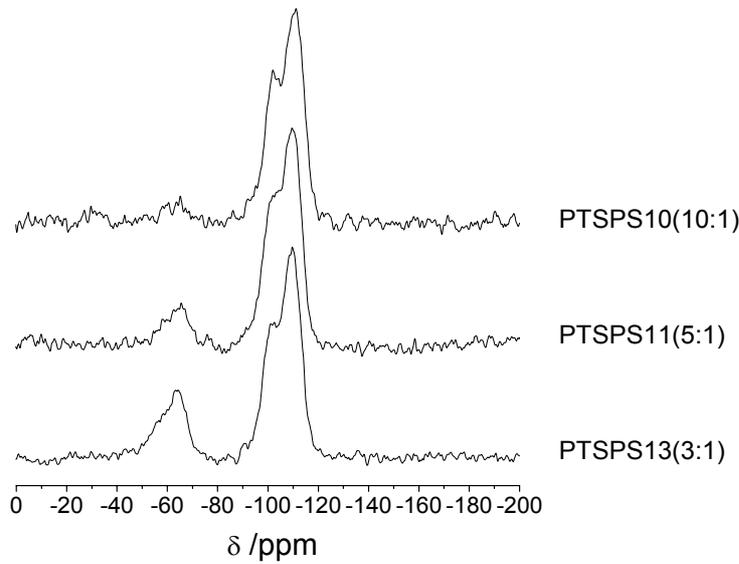


Abb. 89: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Proben der PTS-Reihe. In Klammern ist das Stoffmengenverhältnis TEOS:PTS angegeben.

Tab. 49: ^{29}Si -MAS-NMR: Anteile der Linienintensitäten der Gele **PTSPS10-PTSPS13**.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
PTSPS13(3:1)	6.7	12.4	0.6	32.9	47.4	19.1	80.9
PTSPS11(5:1)	3.7	8.7	0.4	37.4	49.8	11.4	88.6
PTSPS10(10:1)	2.4	4.1	0.8	37.9	54.8	6.5	93.5

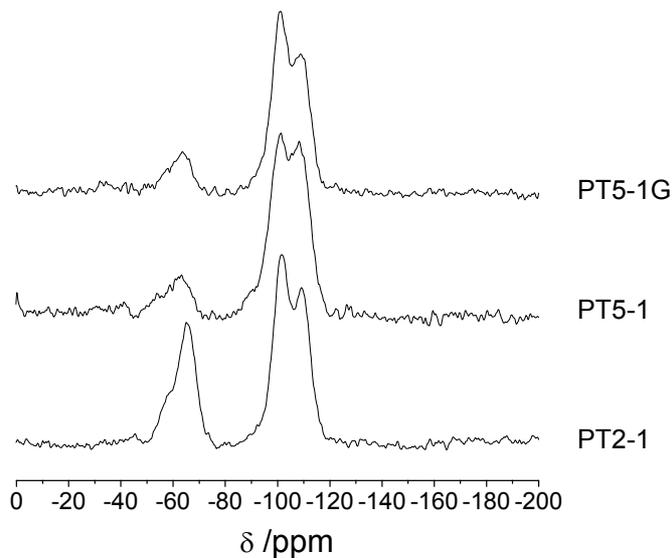
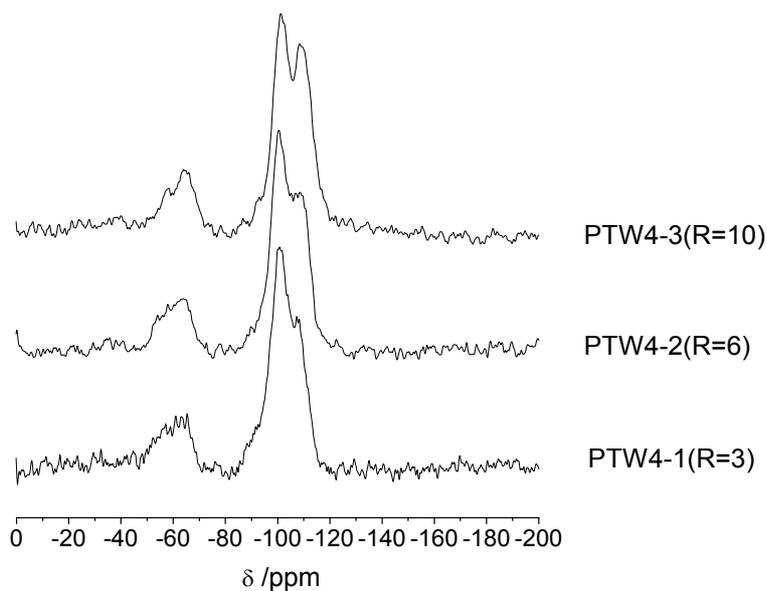


Abb. 90: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Proben der PTS-Reihe. Die Gele wurden bei niedrigem pH-Wert synthetisiert.

Tab. 50: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele der PT-Reihe.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	∑ T /%	∑ Q /%
PTSPS2-1(2:1)	9.6	22.4	1.9	37.5	28.6	32.0	68.0
PTSPS5-1(5:1)	3.1	9.1	0.6	53.0	34.2	12.2	87.8
PTSPS5-1G	3.0	9.7	1.2	48.1	38.0	12.7	87.3

**Abb. 91:** ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Proben der PTW-Reihe. Die Gele wurden bei niedrigem pH-Wert synthetisiert. In Klammern ist der R-Wert der Synthese angegeben.**Tab. 51:** ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele der PTW-Reihe. In Klammern sind das Syntheseverhältnis und der R-Wert angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	∑ T /%	∑ Q /%
PTW4-3(4:1, 10)	6.3	12.1	2.4	40.0	39.2	18.4	81.6
PTW4-2(4:1, 6)	7.0	10.5	0.9	51.6	30.0	17.5	82.5
PTW4-1(4:1, 3)	6.2	11.1	2.2	58.5	22.0	17.3	82.7

Ergebnisse der Gele mit aromatischem T-Monomer

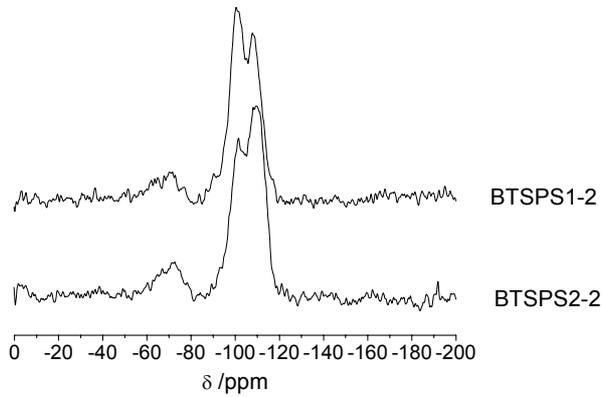


Abb. 92: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Proben **BTSPS1-2** und **BTSPS2-2**.

Tab. 52: Linienintensitäten der T- und Q-Baugruppen der Proben **BTSPS1-2** und **BTSPS2-2**. In Klammern ist das Stoffmengenverhältnis der Synthese angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
BTSPS1-2(5:1)	5.7	7.6	4.4	42.3	40.0	13.3	86.7
BTSPS2-2(5:1)	6.0	8.4	1.2	32.9	51.4	14.5	85.5

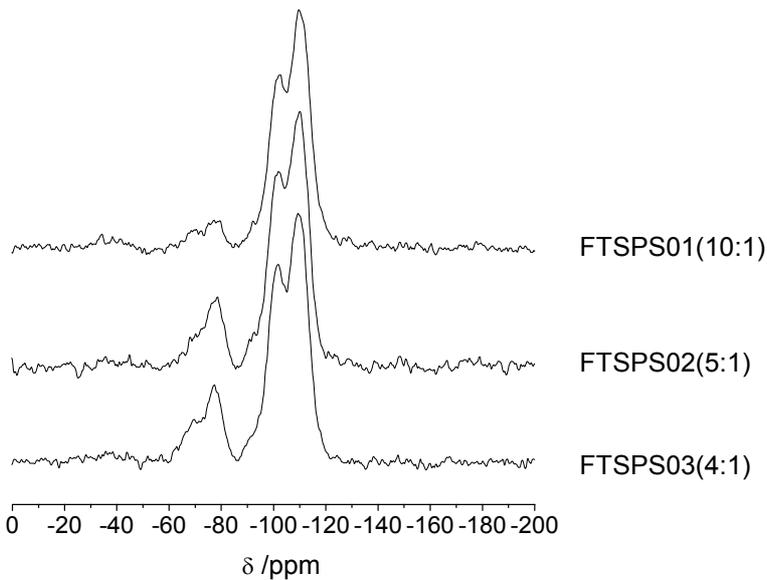


Abb. 93: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Proben der FTS-Reihe.

Tab. 53: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Linienintensitäten der unterschiedlichen Baugruppen der Proben der FTS-Reihe. In Klammern sind die Syntheseverhältnisse TEOS:FTS angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
FTSPS01(10:1)	3.9	5.6	2.8	33.3	54.5	9.5	90.5
FTSPS02(5:1)	5.9	11.9	1.9	32.6	47.7	17.8	82.2
FTSPS03(4:1)	8.9	11.7	1.5	29.7	48.2	20.6	79.4

Ergebnisse der Gele der ATS-Reihe

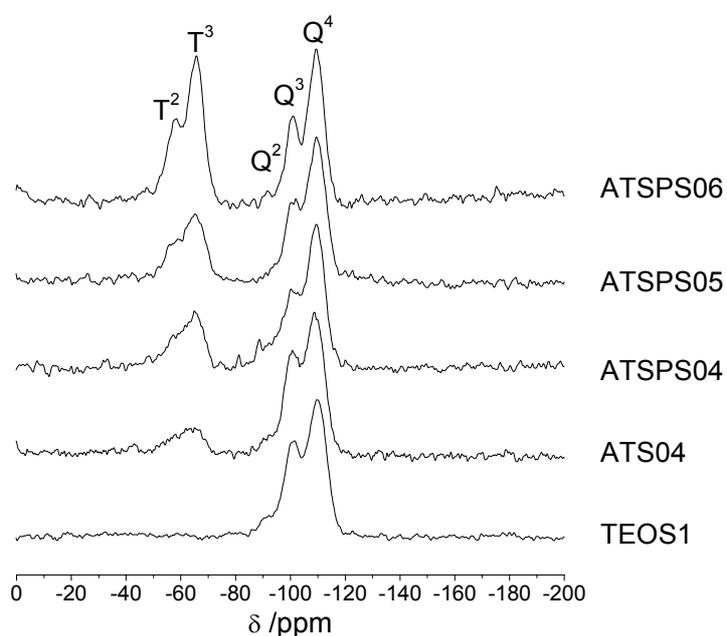


Abb. 94: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele **ATSPS04-ATSPS06** und der Referenzproben **ATS04** und **TEOS1**.

Tab. 54: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Baugruppen der Gele **ATSPS04-ATSPS06** und **ATS04**. In Klammern sind die Stoffmengenverhältnisse der Synthese angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
ATS04(5:1)	7.9	8.9	4.2	27.3	51.7	16.8	83.2
ATSPS04(3:1)	13.3	15.1	4.9	25.7	41.3	28.1	71.9
ATSPS05(2:1)	13.6	18.7	0.7	20.9	46.1	32.3	67.7
ATSPS06(1:1)	22.6	27.9	1.1	16.8	31.6	50.5	49.5

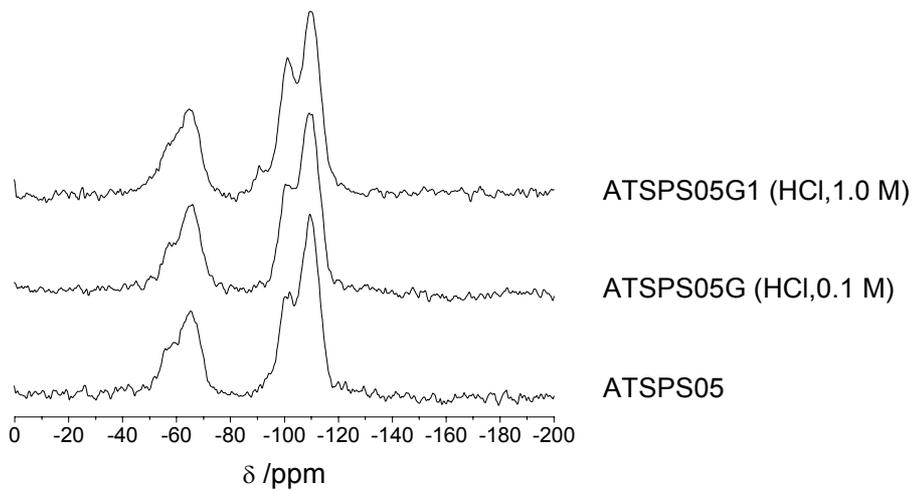


Abb. 95: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Probe **ATSPS05**, die in unterschiedlich starken HCl-Lösungen ausgewaschen wurde.

Tab. 55: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Baugruppen der Probe **ATSPS05**, die in unterschiedlich starken HCl-Lösungen ausgewaschen wurde.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
ATSPS05G1	13.5	18.1	1.3	28.8	38.3	31.6	68.4
ATSPS05G	11.4	20.0	0.9	22.5	45.2	31.4	68.6
ATSPS05(2:1)	13.6	18.7	0.7	20.9	46.1	32.3	67.7

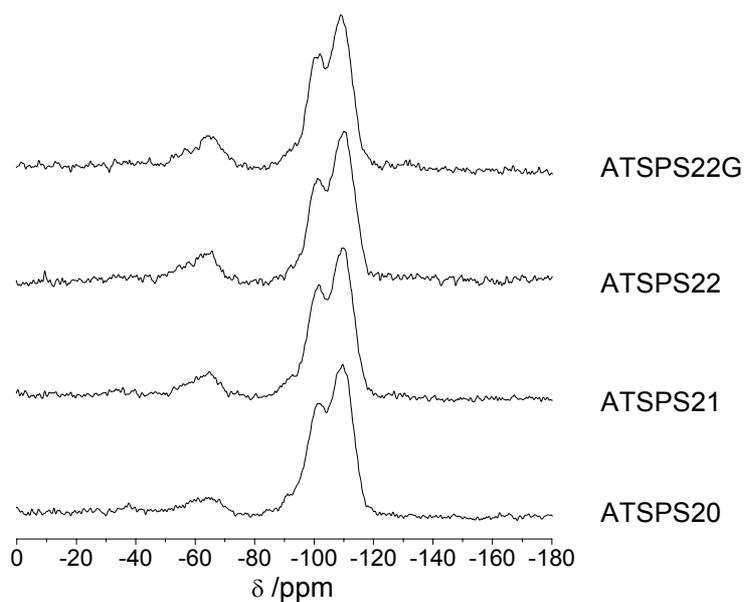


Abb. 96: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele **ATSPS20-ATSPS22** und **ATSPS22G**.

Tab. 56: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele: **ATSPS20-ATSPS22**.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	∑ T /%	∑ Q /%
ATSPS20(10:1)	2.5	4.3	0.7	45.0	47.5	6.8	93.2
ATSPS21(7:1)	3.6	7.2	2.2	33.5	53.5	10.8	89.2
ATSPS22(5:1)	5.1	10.5	2.5	30.3	51.6	15.6	84.4
ATSPS22G	5.0	10.8	2.4	31.0	50.8	15.8	84.2

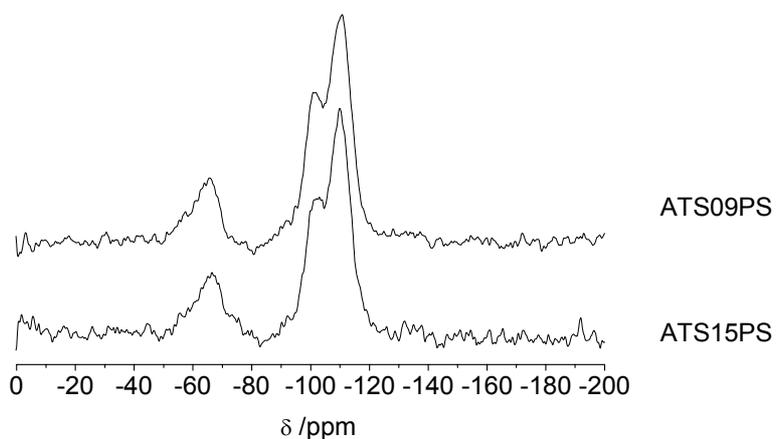


Abb. 97: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen der ATS-Reihe mit unterschiedlicher PS-Konzentration.

Tab. 57: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten von Gelen der ATS-Reihe mit unterschiedlicher PS-Konzentration. In Klammern ist das Syntheseverhältnis TEOS:ATS angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
ATS09PS(4:1)	4.6	14.4	3.7	28.5	48.6	19.0	81.0
ATS15PS(4:1)	3.5	16.2	2.7	28.5	49.1	19.7	80.3

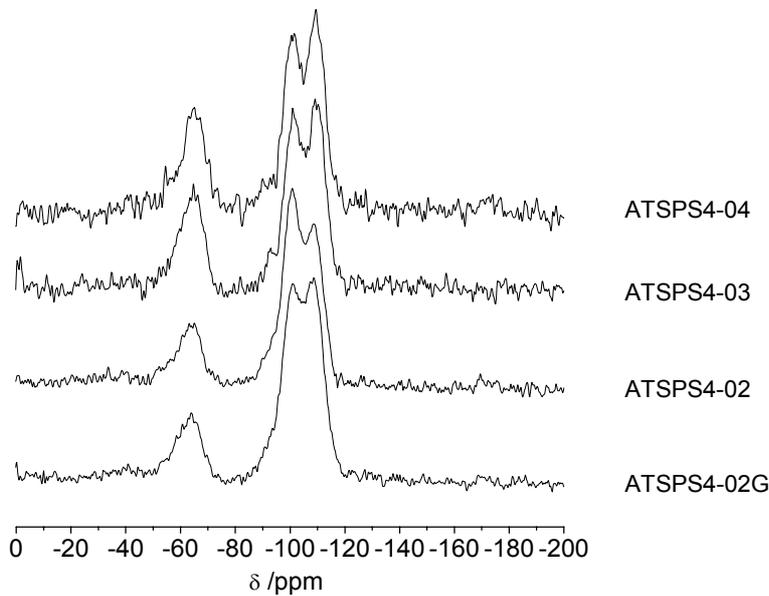


Abb. 98: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele **ATSPS4-02** bis **ATSPS4-03** und **ATSPS4-02G**.

Tab. 58: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele **ATSPS4-02** bis **ATSPS4-04**. In Klammern sind die Stoffmengenverhältnis TEOS:ATS der Synthese angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
ATSPS4-02(4:1)	5.9	14.3	5.0	41.4	33.2	20.2	79.6
ATSPS4-02G	5.2	13.2	3.5	35.0	43.1	18.4	81.6
ATSPS4-03(4:1)	7.3	19.2	3.6	32.2	37.7	26.5	73.5
ATSPS4-04(4:1)	2.2	21.8	2.1	33.7	40.2	24.0	76.0

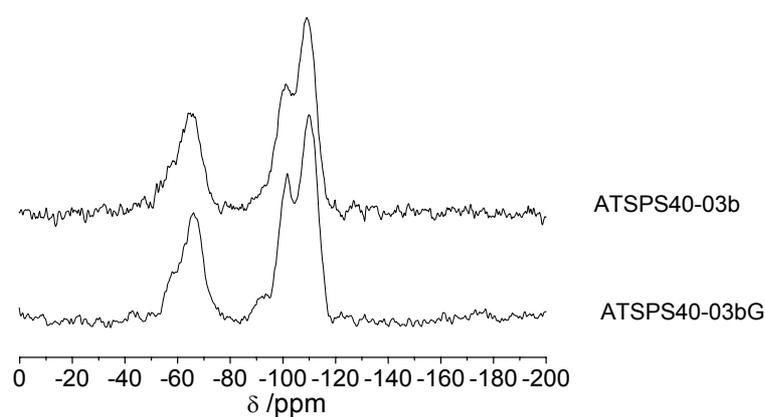


Abb. 99: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Probe **ATSPS40-03b**, sowohl vor als auch nach dem Freisetzungsvorgang.

Tab. 59: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Linienintensitäten der verschiedenen Baugruppen des Gels **ATSPS40-03b**. In Klammern ist das Syntheseverhältnis angegeben.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
ATSPS40-03b(2:1)	7.6	23.4	1.2	28.0	39.8	31.0	69.0
ATSPS40-03bG	7.5	23.1	1.3	28.9	39.2	30.6	69.4

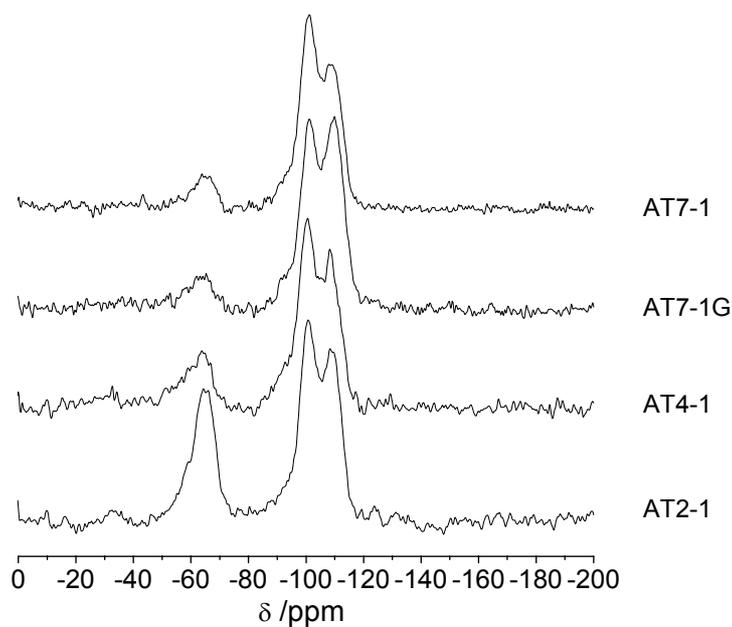


Abb. 100: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren der Gele **AT7-1** bis **AT2-1**, die unter saurer Reaktionsführung synthetisiert wurden (pH = 1.5).

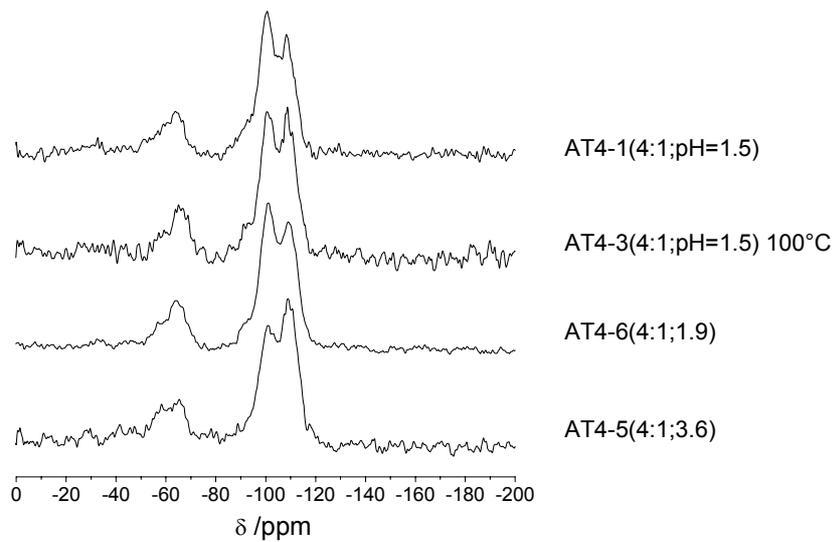


Abb. 101: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen der ATS-Reihe, die mit unterschiedlichen pH-Werten synthetisiert wurden. Das Stoffmengenverhältnis beträgt bei allen Proben TEOS:ATS = 4:1.

Tab. 60: ^{29}Si -MAS-NMR: Anteile der Linienintensitäten von Gelen der ATS-Reihe mit unterschiedlichem pH-Wert. Das Stoffmengenverhältnis TEOS:ATS beträgt bei allen Proben 4:1.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
AT4-1 (1.5)	6.6	11.9	4.4	44.0	33.1	18.5	81.5
AT4-3 (1.5)	5.6	13.0	7.8	37.5	36.1	18.6	81.4
AT4-6 (1.9)	2.4	19.3	2.4	39.0	36.9	21.7	78.3
AT4-5 (3.6)	7.6	11.5	3.6	26.1	51.2	19.1	80.9

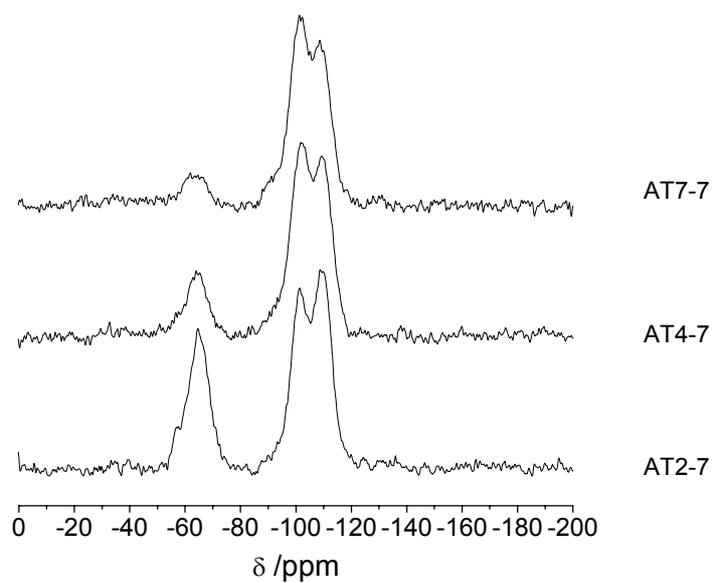


Abb. 102: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektren von Gelen **AT7-7** bis **AT2-7**, die unter saurer Reaktionsführung synthetisiert wurden ($\text{pH} = 0.45$).

Tab. 61: ^{29}Si -MAS-NMR-Spektroskopie: Anteile der Linienintensitäten der Gele **AT7-7** bis **AT2-7**.

Probe	T ² /%	T ³ /%	Q ² /%	Q ³ /%	Q ⁴ /%	Σ T /%	Σ Q /%
AT7-7(7:1)	2.5	6.6	3.8	51.0	36.1	9.1	90.9
AT4-7(4:1)	4.1	13.4	2.4	43.6	36.5	17.5	82.5
AT2-7(2:1)	6.3	24.2	1.2	30.8	37.5	30.5	69.5

10 Literatur

1. Vallet-Regi, M., Ramila, A., del Real, R. P. & Perez-Pariente, J. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chemistry of Materials* **13**, 308-311 (2001).
2. Bringley, J. F. & Liebert, N. B. Controlled chemical and drug delivery via the internal and external surfaces of layered compounds. *Journal of Dispersion Science and Technology* **24**, 589-605 (2003).
3. Mal, N. K., Fujiwara, M. & Tanaka, Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. *Nature (London, United Kingdom)* **421**, 350-353 (2003).
4. Braun, S., Rappoport, S., Zusman, R., Avnir, D. & Ottolenghi, M. Biochemically active sol-gel glasses: the trapping of enzymes. *Mater. Lett.* **10**, 1-5 (1990).
5. Lev, O. Diagnostic applications of organically doped sol-gel porous glass. *Analysis* **20**, 543-553 (1992).
6. Hüsing, N. & Schubert, U. Aerogels - airy materials: chemistry, structure, and properties. *Angewandte Chemie, International Edition* **37**, 22-45 (1998).
7. Lev, O. et al. Organically modified sol-gel sensors. *Anal. Chem.* **67**, 22-30 (1995).
8. Hench, L. L. & West, J. K. The Sol-Gel Process. *Chem. Rev.* **90**, 33-72 (1990).
9. Ahola, M., Kortesoja, P., Kangasniemi, I., Kiesvaara, J. & Yli-Urpo, A. Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate. *International Journal of Pharmaceutics* **195**, 219-227 (2000).
10. Peltola, T., Jokinen, M., Veittola, S., Simola, J. & Yli-Urpo, A. In vitro bioactivity and structural features of mildly heat-treated sol-gel-derived silica fibers. *Journal of biomedical materials research* **54**, 579-90 (2001).
11. Böttcher, H., Jagota, C., Trepte, J., Kallies, K. H. & Haufe, H. Sol-gel composite films with controlled release of biocides. *Journal of Controlled Release* **60**, 57-65 (1999).

12. Baker, G. A., Pandey, S., Maziarz, E. P. & Bright, F. V. Toward tailored xerogel composites: local dipolarity and nanosecond dynamics within binary composites derived from tetraethylorthosilane and ORMOSILs, oligomers or surfactants. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **15**, 37-48 (1999).
13. Pope, E. J. A. Gel encapsulated microorganisms: *Saccharomyces cerevisiae*-silica gel biocomposites. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **4**, 225-9 (1995).
14. Premkumar, J. R., Lev, O., Rosen, R. & Belkin, S. Encapsulation of luminous recombinant E-coli in sol-gel silicate films. *Advanced Materials* **13**, 1773-1775 (2001).
15. Nicoll, S. B., Radin, S., Santos, E. M., Tuan, R. S. & Ducheyne, P. In vitro release kinetics of biologically active transforming growth factor- β 1 from a novel porous glass carrier. *Biomaterials* **18**, 853-859 (1997).
16. Kortessuo, P. et al. Alkyl-substituted silica gel as a carrier in the controlled release of dexmedetomidine. *Journal of Controlled Release* **76**, 227-238 (2001).
17. Arcos, D., Cabanas, M. V., Ragel, C. V., Vallet-Regi, M. & San Roman, J. Ibuprofen release from hydrophilic ceramic-polymer composites. *Biomaterials* **18**, 1235-1242 (1997).
18. Gill, I. Bio-doped Nanocomposite Polymers: Sol-Gel Bioencapsulates. *Chemistry of Materials* **13**, 3404-3421 (2001).
19. Pierre, A., Bonnet, J., Vekris, A. & Portier, J. Encapsulation of deoxyribonucleic acid molecules in silica and hybrid organic-silica gels. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **12**, 51-55 (2001).
20. Böttcher, H., Slowik, P. & Süss, W. Sol-gel carrier systems for controlled drug delivery. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **13**, 277-281 (1998).
21. Kortessuo, P. et al. Effect of synthesis parameters of the sol-gel-processed spray-dried silica gel microparticles on the release rate of dexmedetomidine. *Biomaterials* **23**, 2795-2801 (2002).
22. Peltola, M. et al. Obliteration of the frontal sinus cavity with bioactive glass. *Head & Neck* **20**, 315-9 (1998).
23. Radin, S., Ducheyne, P., Kamplain, T. & Tan, B. H. Silica sol-gel for the controlled release of antibiotics. I. Synthesis, characterization, and in vitro release. *Journal of Biomedical Materials Research* **57**, 313-320 (2001).

24. Radin, S., El-Bassyouni, G., Vresilovic, E. J., Schepers, E. & Ducheyne, P. Tissue reactions to controlled release silica xerogel carriers. *Bioceramics, Proceedings of the International Symposium on Ceramics in Medicine* **11**, 529-532 (1998).
25. Unger, K., Rupprecht, H., Valentin, B. & Kircher, W. The use of porous and surface modified silicas [siloxanes] as drug delivery and stabilizing agents. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **9**, 69-91 (1983).
26. Brinker, C. & Scherer, G. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing* (Academic Press, New York, 1990).
27. Iler, R. K. *The Chemistry of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties and Biochemistry* (John Wiley & Sons, New York, 1979).
28. Jokinen, M., Gyorvary, E. & Rosenholm, J. B. Viscoelastic characterization of three different sol-gel derived silica gels. *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects* **141**, 205-216 (1998).
29. Ro, J. C. & Chung, I. J. Structures and properties of silica gels prepared by the sol-gel method. *Journal of Non-Crystalline Solids* **130**, 8-17 (1991).
30. Kusakabe, K., Sakamoto, S., Saie, T. & Morooka, S. Pore structure of silica membranes formed by a sol-gel technique using tetraethoxysilane and alkyltriethoxysilanes. *Separation and Purification Technology* **16**, 139-146 (1999).
31. Meixner, D. L. & Dyer, P. N. Influence of sol-gel synthesis parameters on the microstructure of particulate silica xerogels. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **14**, 223-232 (1999).
32. Framery, E. & Mutin, P. H. Si-29 MAS-NMR study of silica gels and xerogels: Influence of the catalyst. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **24**, 191-195 (2002).
33. Adamson, A. W. & Gast, A. P. *Physical Chemistry of Surfaces* (John Wiley & Sons, New York, 1997).
34. Cerveau, G., Corriu, R. J. P. & Lepeyre, C. Organic-inorganic hybrid silica. Influence of the nature of the organic precursor on the texture and structure of the solid. *Journal of Organometallic Chemistry* **548**, 99-103 (1997).
35. Schmidt, H. Organic modification of glass structure. New glasses or new polymers? *Journal of Non-Crystalline Solids* **112**, 419-23 (1989).

36. Chevalier, P. M., Corriu, R. J. P., Moreau, J. J. E. & Man, M. W. C. Chemistry of hybrid organic-inorganic. Access to silica materials through chemical selectivity. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **8**, 603-607 (1997).
37. Mah, S. K. & Chung, I. J. Effects of dimethyldiethoxysilane addition on tetraethylorthosilicate sol-gel process. *Journal of Non-Crystalline Solids* **183**, 252-9 (1995).
38. Süß, W., Slowik, P. & Böttcher, H. Embedding of nifedipine in silica-xerogel by the sol-gel-technique. **54**, 513-516 (1999).
39. Sanchez, C. & Ribot, F. Design of hybrid organic-inorganic materials synthesized via sol-gel chemistry. *New J. Chem.* **18**, 1007-1047 (1994).
40. Linden, M., Schacht, S., Schuth, F., Steel, A. & Unger, K. Recent advances in nano- and macroscale control of hexagonal, mesoporous materials. *J. Porous Material* **5**, 177-193 (1998).
41. Peeters, M. P. J., Wakelkamp, W. J. J. & Kentgens, A. P. M. A ^{29}Si solid-state magic angle spinning nuclear magnetic resonance study of TEOS-based hybrid materials. *Journal of Non-Crystalline Solids* **189**, 77-89 (1995).
42. Vega, A. J. & Scherer, G. W. Study of structural evolution of silica gel using ^1H and ^{29}Si NMR. *Journal of Non-Crystalline Solids* **111**, 153-166 (1989).
43. Engelhardt, G. & Koller, H. *Solid State NMR: Inorganic Matter* (Springer, Berlin, Heidelberg, 1994).
44. Lowe, I. J. *Phys. Rev. Lett.* **2**, 185 (1959).
45. Andrew, E. R., Bradbury, A. & Eades, R. G. *Nature* **183**, 1802 (1959).
46. Pursch, M. et al. Stationary interphases with extended alkyl chains: A comparative study on chain order by solid-state NMR spectroscopy. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **9**, 191-201 (1997).
47. Jitianu, A., Britchi, A., Deleanu, C., Badescu, V. & Zaharescu, M. Comparative study of the sol-gel processes starting with different substituted Si-alkoxides. *Journal of Non-Crystalline Solids* **319**, 263-279 (2003).
48. Loy, D. A., Baugher, B. M., Baugher, C. R., Schneider, D. A. & Rahimian, K. Substituent Effects on the Sol-Gel Chemistry of Organotrialkoxysilanes. *Chem. Mater.* **12**, 3624-3632 (2000).
49. Sieminska, L. & Zerda, T. W. Diffusion of steroids from sol-gel glass. *Journal of Physical Chemistry* **100**, 4591-7 (1996).

50. Falaize, S., Radin, S. & Ducheyne, P. In vitro behavior of silica-based xerogels intended as controlled release carriers. *Journal of the American Ceramic Society* **82**, 969-976 (1999).
51. Ahola, M. S. et al. In vitro release of heparin from silica xerogels. *Biomaterials* **22**, 2163-2170 (2001).
52. Santos, E. M., Radin, S. & Ducheyne, P. Sol-gel derived carrier for the controlled release of proteins. *Biomaterials* **20**, 1695-1700 (1999).
53. Kortesuso, P. et al. Silica xerogel as an implantable carrier for controlled drug delivery-evaluation of drug distribution and tissue effects after implantation. **21**, 193-198 (2000).
54. Ahola, M., Kortesuso, P., Kangasniemi, I., Kiesvaara, J. & Yli-Urpo, A. In vitro release behavior of toremifene citrate from sol-gel processed sintered silica xerogels. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **25**, 955-959 (1999).
55. Otsuka, M., Tokumitsu, K. & Matsuda, Y. Solid dosage form preparations from oily medicines and their drug release. Effect of degree of surface-modification of silica gel on the drug release from phytonadione-loaded silica gels. *Journal of Controlled Release* **67**, 369-384 (2000).
56. Sieminska, L., Ferguson, M., Zerda, T. W. & Couch, E. Diffusion of steroids in porous sol-gel glass: application in slow drug delivery. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **8**, 1105-1109 (1997).
57. Sinanovic, K. Sol-gel processed matrices in drug delivery systems. *Pharmacia (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* **14**, 42-52 (2003).
58. Eckert-Lill, C., Lill, N. A., Endres, W. & Rupprecht, H. Chemiadsorbates of drugs on silica: a new approach to drug release modification. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **13**, 1511-32 (1987).
59. Kortesuso, P. et al. In vitro release of dexmedetomidine from silica xerogel monoliths: effect of sol-gel synthesis parameters. *International Journal of Pharmaceutics* **221**, 107-114 (2001).
60. Kortesuso, P. et al. Sol-gel-processed sintered silica xerogel as a carrier in controlled drug delivery. *Journal of Biomedical Materials Research* **44**, 162-167 (1999).
61. Bögershausen, A. *Selbstorganisierte geprägte Silicagele mit physiologisch relevanten Molekülen* (Westfälische Wilhelms-Universität, Examensarbeit zum Lehramt Sek. I/II, Münster, 2000).
62. Boettcher, H., Kallies, K. H. & Haufe, H. Model investigations of controlled release of bioactive compounds from thin metal oxide layers. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* **8**, 651-654 (1997).

63. Ahola, M. et al. In vitro evaluation of biodegradable ϵ -caprolactone-co-D,L-lactide/silica xerogel composites containing toremifene citrate. *International Journal of Pharmaceutics* **181**, 181-91 (1999).
64. Rich, J. et al. Effect of the molecular weight of poly(ϵ -caprolactone-co-D,L-lactide) on toremifene citrate release from copolymer/silica xerogel composites. *International Journal of Pharmaceutics* **212**, 121-130 (2001).
65. Higuchi, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **52**, 1145-9 (1963).
66. Higuchi, W. I. Analysis of data on the medicament release from ointments. *Journal of pharmaceutical sciences* **51**, 802-4 (1962).
67. Williams, D. F. *Implant materials in biofunction, Advances in Biomaterials* (Elsevier Science, Amsterdam, 1988).
68. Carlisle, E. M. *Ciba Foundation Symposium, Vol. 121: Silicon Biochemistry. [Symposium held in London, UK 17-19 September 1985]* (eds. Evered, D. & O'Connor, M.) (John Wiley & Sons, London, 1986).
69. Absher, M. P., Trombley, L., Hemenway, D. R., Mickey, R. M. & Leslie, K. O. Biphasic cellular and tissue response of rat lungs after eight-day aerosol exposure to the silicon dioxide cristobalite. *American journal of pathology* **134**, 1243-51 (1989).
70. Allison, A. C., Harrington, J. S. & Bibeck, M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J. Exp. Med.* **124**, 141-161 (1966).
71. Li, P. et al. Apatite formation induced by silica gel in a simulated body fluid. *Journal of the American Ceramic Society* **75**, 2094-7 (1992).
72. Klein, C. P., Li, P., de Blicq-Hogervorst, J. M. & de Groot, K. Effect of sintering temperature on silica gels and their bone bonding ability. *Biomaterials* **16**, 715-9 (1995).
73. Palumbo, G. et al. Fibroblast growth and polymorphonuclear granulocyte activation in the presence of a new biologically active sol-gel glass. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **8**, 417-421 (1997).
74. Koch, O. G. & A., K.-D. G. *Handbuch der Spurenanalyse* (Springer, Berlin, 1974).
75. Lai, W., Ducheyne, P. & Garino, J. Removal pathway of silicon released from bioactive glass granules in vivo. *Bioceramics, Proceedings of the International Symposium on Ceramics in Medicine* **11**, 383-386 (1998).
76. Dirac, P. A. M. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **26**, 361-375 (1930).

77. Dirac, P. A. M. *Sov. Phys. Uspekhi* **22**, 648-653 (1979).
78. Mogensen, O. E. *Positron Annihilation in Chemistry* (ed. Schäfer, F. P.) (Springer Verlag, Berlin, 1995).
79. Rich, A. *Rev. Mod. Phys.* **53**, 127-165 (1981).
80. Schmidt, W. *Positron Annihilation Spectroscopy* (eds. Schüth, F., Sing, K. S. W. & Weitkamp, J.) (Wiley-VCH, Weinheim, 2002).
81. Brandt, W. & Kliauge, P. *Phys. Rev. B* **14**, 884-895 (1976).
82. Miranda, R., Ochoa, R. & Huang, W. F. *J. Mol. Catal.* **78**, 67-90 (1993).
83. Walther, K. L., Wokaun, A. & Baiker, A. Characterization of porous silica gels prepared via the sol-gel process by silicon-29 CP/MAS solid-state NMR spectroscopy. *Molecular Physics* **71**, 769-80 (1990).
84. Lana, S. L. B., de Magalhaes, W. F. & Mohallem, N. D. S. Characterisation of ormosil composites obtained by the sol-gel process using positron annihilation lifetime spectroscopy. *Physics and Chemistry of Glasses* **44**, 36-38 (2003).
85. Wakabayashi, Y. et al. Positronium annihilation study of porosity in silica xerogels prepared by a sol-gel process. *Journal of the American Ceramic Society* **86**, 1625-1627 (2003).
86. Zerda, T. W., Vasconcelos, W. L. & Hench, L. L. A positronium decay analysis of the pore ultrastructure of sintered gel-silica monoliths. *Journal of Non-Crystalline Solids* **121**, 143-6 (1990).
87. Misheva, M., Djourellov, N., Margaca, F. M. A. & Miranda Salvado, I. M. Positronium study of porous structure of sol-gel prepared SiO₂: influence of pH. *Journal of Non-Crystalline Solids* **279**, 196-203 (2001).
88. De Sousa, E. M. B., De Magalhaes, W. F. & Mohallem, N. D. S. Characterization of silica nanocomposites obtained by sol-gel process using positron annihilation spectroscopy. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **60**, 211-221 (1998).
89. Wawryszczuk, J., Goworek, J., Zaleski, R. & Goworek, T. Positron Lifetime in Mesoporous Silica of MCM-41 Type. *Langmuir* (2002).
90. Nakanishi, H. & Jean, Y. C. *Positron and Positronium Chemistry* (eds. Schrader, D. M. & Jean, Y. C.) (Elsevier, Amsterdam, 1998).
91. Tao, S. *J. Chem. Phys.* **56**, 5499-5510 (1972).

92. Eldrup, M., Lightbody, D. & Sherwood, J. N. The temperature dependence of positron lifetimes in solid pivalic acid. *Chemical Physics* **63**, 51-8 (1981).
93. Goworek, T., Jasinska, B., Wawryszczuk, J., Ciesielsky, K. & Goworek, J. *Studies in Surface Science and Catalysis* (eds. Unger, V. K. K., Kreysa, G. & Baselt, J. P.) (Elsevier, Amsterdam, 2000).
94. Nagasaka, B., Eguchi, T., Nakayama, H., Nakamura, N. & Ito, Y. Positron annihilation and ¹²⁹Xe NMR studies of free volume in polymers. *Radiation Physics and Chemistry* **58**, 581-585 (2000).
95. Nakanishi, H. & Ujihira, Y. *J. Phys. Chem.* **86**, 4446 (1982).
96. Gregg, S. J. & Sing, K. S. W. *Adsorption, Surface Area and Porosity* (Academic Press Inc., San Diego, 1982).
97. Rouquerol, J. et al. Recommendations for the characterization of porous solids. *Pure and Applied Chemistry* **66**, 1739-58 (1994).
98. Rouquerol, F., Rouquerol, J. & Sing, K. *Adsorption by Powders and Porous Solids* (Academic Press, San Diego, 1999).
99. Sing, K. S. W. et al. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984). *Pure and Applied Chemistry* **57**, 603-19 (1985).
100. Everett, D. H. *Pure and Applied Chemistry* **31**, 579 (1972).
101. Brunauer, S., Deming, L. S., Deming, W. S. & Teller, E. On a Theory of the van der Waals Adsorption of Gases. *Journal of the American Chemical Society* **62**, 1723 (1940).
102. Brunauer, S. *The Adsorption of Gases and Vapors* (Oxford University Press, Oxford, 1945).
103. Lippold, B. C. *Biopharmazie* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1984).
104. Lunt, O. R. *Agric. Food Chem.* **19**, 797 (1971).
105. Langer, R. & Peppas, N. Chemical and Physical Structure of polymers as Carriers for Controlled Release of Biactive Agents: A Review. *Journal of Macromolecular Science* **23**, 61-126 (1983).
106. Gundert-Remy, U., Moeller, H. & Editors. *Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment. [In: Paperback APV, 1990; 22]* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1990).

107. Park, K., Shalaby, W. S. E. & Park, H. *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery* (1993).
108. Lippold, B. C. & Förster, H. Entwicklung, Herstellung und in-vitro Testung von peroralen Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins. *Pharm. Ind.* **44**, 735 (1982).
109. Baker, R. W. & Heller, J. *Controlled release of bioactive materials* (Academic Press, New York, 1980).
110. Baker, R. W. & Lonsdale, H. K. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (eds. Tanquary, A. C. & Lacey, R. E.) (Plenum Press, New York, 1974).
111. Baker, R. *Controlled Release of Biologically Active Agents* (1987).
112. Langer, R. Polymeric delivery systems for controlled drug release. *Chemical Engineering Communications* **6**, 1-48 (1980).
113. Crank, J. *The Mathematics of Diffusion* (Clarendon Press, Oxford, 1975).
114. Langer, R. Polymer-Controlled Drug Delivery Systems. *Accounts of Chemical Research* **26**, 537-542 (1993).
115. Lindner, W. D., Moeckel, J. E. & Lippold, B. C. Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings. *Pharmazie* **51**, 263-272 (1996).
116. Paul, D. R. & McSpadden, S. K. Diffusional release of a solute from a polymer matrix. *Journal of Membrane Science* **1**, 33-48 (1976).
117. Roseman, T. J. & Higuchi, W. I. Release of medroxyprogesterone acetate from a silicone polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **59**, 353-7 (1970).
118. Roseman, T. J. Release of steroids from a silicone polymer. *Journal of pharmaceutical sciences* **61**, 46-50 (1972).
119. Leong, K. W. & Langer, R. Polymeric controlled drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.* **1**, 199-233 (1987).
120. Ritger, P. L. & Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or disks. *Journal of Controlled Release* **5**, 23-36 (1987).
121. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. & Peppas, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics* **15**, 25-35 (1983).

122. Peppas, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* **60**, 110-1 (1985).
123. Lindner, W. D. & Lippold, B. C. Drug release from hydrocolloid embeddings with high or low susceptibility to hydrodynamic stress. *Pharmaceutical Research* **12**, 1781-5 (1995).
124. Peppas, N. A. Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers. *Hydrogels Med. Pharm.* **2**, 1-48 (1987).
125. Ritger, P. L. & Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release* **5**, 37-42 (1987).
126. Peppas, N. A. *Mathematical modelling of diffusion processes in drug delivery polymeric systems* (eds. Smolen, V. F. & Ball, L. A.) (Wiley, New York, 1984).
127. Mutschler, E. *Arzneimittelwirkungen* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1997).
128. Surman, P. *Quantitative Analyse von Arzneistoffen und Arzneizubereitungen* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1987).
129. *Europäisches Arzneibuch* (Grundwerk 2002).
130. Brunauer, S., Emmett, P. H. & Teller, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemical Society* **60**, 309-19 (1938).
131. Massiot, D. et al. Modeling one- and two-dimensional solid-state NMR spectra. *Magnetic Resonance in Chemistry* **40**, 70-76 (2002).
132. Brinker, C. J. et al. Sol-gel transition in simple silicates. II. *Journal of Non-Crystalline Solids* **63**, 45-59 (1984).
133. Lin, C. C. & Basil, J. D. (eds. Brinker, C. J., Clark, D. E. & Ulrich, D. R.) (Pittsburgh, 1986).
134. Beten, D. B. & Moes, A. J. Controlled-release coevaporates of dipyridamole prepared with acrylic polymers. *International Journal of Pharmaceutics* **103**, 243-51 (1994).
135. Beten, D. B., Gelbcke, M., Diallo, B. & Moes, A. J. Interaction between dipyridamole and Eudragit S. *International Journal of Pharmaceutics* **88**, 31-7 (1992).

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Physikalische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in der Zeit von Februar 2001 bis Juli 2004 unter der Anleitung von Herrn PD Dr. Koller erstellt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. H. Koller für die interessante Themenstellung. Seine stets freundliche Unterstützung und fortwährende Diskussionsbereitschaft haben das Fortschreiten und Gelingen der Arbeit maßgeblich gefördert.

Herrn Prof. Dr. H. Eckert danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Bereitstellung der optimalen Arbeitsbedingungen, die zum Gelingen der Dissertation beitrugen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dipl. Ing. J. Kopp und den Mitarbeitern der Werkstätten für die technische Unterstützung bedanken.

Frau W. Pröbsting danke ich für die Durchführung der thermischen Analysen.

Für die Nutzung der Freisetzungsapparatur bedanke ich mich bei Herrn

M. Scherges und dem Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst.

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Dr. Anita Hill vom CSIRO in Melbourne und Steven Pas für die Unterstützung bei der Durchführung der PALS-Untersuchungen bedanken.

Schließlich möchte ich Frau Dr. K. Meise-Gresch und den Mitgliedern des Arbeitskreises für die freundliche Atmosphäre und die zahlreichen und hilfreichen Diskussionen danken.

Besonderer Dank gilt Kerstin und meiner Familie für alles, was sie in der Zeit für mich getan haben.

