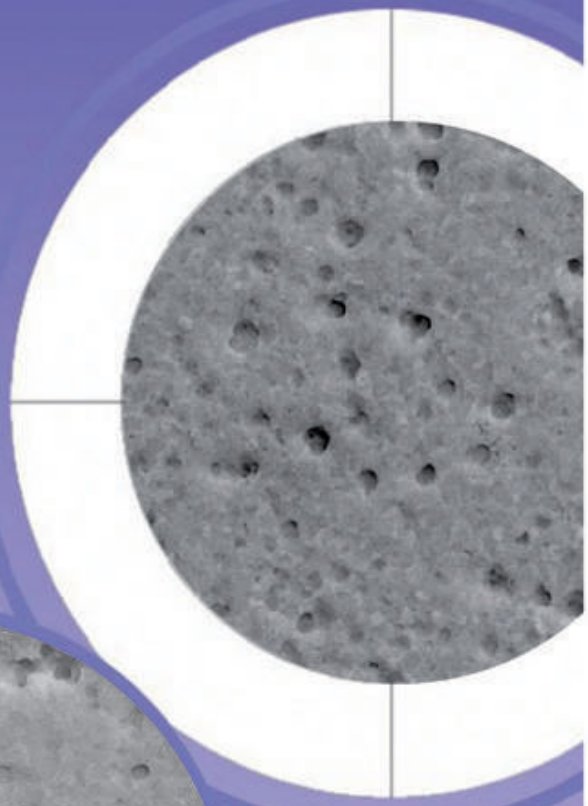
Kristina Hoffmann

Selbstorganisierte ultradünne Filme und Membranen aus Polyelektrolyten, Makrozyklen und Polyelektrolyt-Mischungen für die selektive Stofftrennung und kontrollierte Wirkstofffreisetzung



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

Selbstorganisierte ultradünne Filme und Membranen aus Polyelektrolyten, Makrozyklen und Polyelektrolyt-Mischungen für die selektive Stofftrennung und kontrollierte Wirkstofffreisetzung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Kristina Hoffmann
aus Bergisch Gladbach

Köln 2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2010
Zugl.: Köln, Univ., Diss., 2010

978-3-86955-366-5

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2010
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.
1. Auflage, 2010
Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-366-5

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Tieke
Prof. Dr. U. Deiters

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2010

Meiner Familie

„Das Schönste, was wir entdecken können, ist das Geheimnisvolle.“

Albert Einstein

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. Tieke in der Zeit von Januar 2007 bis Februar 2010 am Institut für Physikalische Chemie der Universität zu Köln angefertigt.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. B. Tieke danke ich sehr herzlich für das interessante Thema, die gute fachliche Betreuung, die Bereitstellung aller benötigten Mittel und insbesondere für die ständige Diskussionsbereitschaft während meiner Promotionszeit.

Herrn Dr. A. Hübner von der Firma Sulzer Chemtech GmbH, Neunkirchen, danke ich für die Überlassung der Trägermembran und Herrn Dr. C. Dölle vom IFAM in Bremen für die Plasmabehandlung der Membranen.

Der BASF, Ludwigshafen, danke ich für die Bereitstellung des Polyvinylamin.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt mein Dank für die Finanzierung dieser Arbeit im Rahmen des Projekts Ti 219/7-3.

Bei Herrn Dr. A. Toutianoush und Herrn Dr. A. El-Hashani möchte ich mich ganz herzlich für die gute Einarbeitung in das Thema und die vielen Tips, die mir gerade am Anfang meiner Promotionszeit sehr geholfen haben, bedanken.

Ich danke dem ganzen Arbeitskreis für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre und die gute Zusammenarbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dipl-Chem. Tatjana Friedrich und Frau Dipl-Chem. Belinda Berns für die vielen nicht nur fachspezifischen Diskussionen und ihre stets aufmunternden Worte.

Herrn H. Metzner und den Mitarbeitern der feinmechanischen Werkstatt danke ich für die schnelle Hilfe bei allen kleineren und größeren technischen Problemen.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Meerholz bedanke ich mich für die Bereitstellung des DekTak-Profilometers und des Rasterelektronenmikroskops; Sebastian Sahler danke ich für die Anfertigung der Rasterelektronenmikroskopieaufnahmen.

Bei meinem Freund Herrn Björn Kassner bedanke ich mich herzlich für die Unterstützung und vor allem für seine Geduld beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer in einer Art unterstützt haben, wie man es sich nicht besser wünschen kann.

Abstract

Aim of the work was the built-up and characterisation of new ultrathin films and membranes containing macrocycles, polyelectrolytes and polyelectrolyte blends with improved separation characteristics and suitability for controlled drug release. The membranes were built up upon electrostatic layer-by-layer-assembly on a porous PAN/PET supporting membrane.

In the first part of the work, the permeation behaviour of membranes prepared from polyelectrolytes and macrocycles such as 1,4,7,10,13,16-hexaazacyclooctadecane hexaacetic acid (**az6ac**) and per-6-amino-cyclodextrins was studied. The incorporation of anionic **az6ac** resulted in membranes with improved cation selectivity under dialysis conditions, the separation factor $\alpha(Na^+/Mg^{2+})$ being about 28. Under conditions of nanofiltration and reverse osmosis the total flux could be enhanced up to 14 l $m^{-2}h^{-1}$ at 40 bar, while a very good rejection for Ca^{2+} and Na^+ ions of up to 96 and 85 %, respectively, was found.

By incorporation of cationic per-6-amino-cyclodextrins size-selective membranes suitable for separation of aromatic compounds such as naphthalene, pyrene or perylene in alcoholic solution could be prepared. The permeation rates of these compounds were found to be highly affected by the anionic polyelectrolyte and the ring-size of the cyclodextrins.

In the second part of this work, a first study of the ion permeation behaviour of membranes prepared from anionic polyelectrolyte blends is presented. The blends consist of a strong and a weak polyelectrolyte, i.e., poly(styrene sulfonate) (**PSS**) and poly(acrylic acid) (**PAA**), which were used in different conpositions. Under dialysis conditions, an improved ion selective transport was found compared to membranes, which were built up from pure compounds. Blend composition, pH and salt content of the dipping solutions were found to have a great influence on the separation behaviour. Membranes made from dipping solutions of pH 1.7 showed a highly improved anion selectivity with a separation factor $\alpha(NaCl/Na_2SO_4)$ up to 200, while membranes made from dipping solutions of pH 7.5/3.5 exhibited a cation selective transport.

The pH-dependent protonation of **PAA** could be used to vary the morphology of the **PAH/PSS-PAA** blend multilayers prepared from dipping solutions of pH 7.5/3.5. A porous structure was obtained, if the multilayers were immersed in acidified water in a post-assembly treatment. The use of the porous multilayers for controlled drug release was investigated. Release times of up to 17 days for ibuprofen and a released drug amount of up to 379 ng cm^{-2} were found. Release time and released drug amount were highly dependent on the blend composition and the pH used for the post-assembly treatment.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Herstellung und Charakterisierung neuer ultradünner Filme und Trennmembranen aus Makrozyklen, Polyelektrolyten und Polyelektrolyt-Blends mit verbesserten Trenneigenschaften für die selektive Stofftrennung und kontrollierte Wirkstofffreisetzung. Die Membranen wurden durch elektrostatische Schicht-für-Schicht-Adsorption auf einer porösen PAN/PET-Trägermembran hergestellt.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Membranen aus Polyelektrolyten und Makrozyklen wie 1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan-Hexaessigsäure (**az6ac**) und Per-6-amino-Cyclodextrinen hergestellt. Durch den Einbau von anionischem **az6ac** konnten Membranen mit einer erhöhten Kationenselektivität unter Dialysebedingungen hergestellt werden. Hierbei konnte ein Trennfaktor $\alpha(Na^+/Mg^{2+})$ von bis zu 28 erreicht werden. Unter Nanofiltrations- und Reversosmosebedingungen konnte der Gesamtfluss deutlich um einen Faktor von 3-4 auf $14\,\mathrm{l\,m^{-2}\,h^{-1}}$ bei 40 bar bei einem sehr guten Rückhalt von bis zu 96 % für Ca^{2+}-Ionen und bis zu 85 % für Na^+-Ionen gesteigert werden.

Durch die Verwendung von kationischen Per-6-amino-α- und -β-Cyclodextrinen konnten Membranen hergestellt werden, die eine größenselektive Trennung von aromatischen Molekülen wie z.B. Naphthalin, Perylen und Pyren aus ethanolischer Lösung ermöglichten. Hierbei wurde ein Einfluss des anionischen Polyelektrolyten und der Ringgröße der Cyclodextrinmoleküle auf die Trennleistung gefunden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden erstmals Membranen untersucht, die unter Verwendung von Mischungen aus einem starken und einem schwachen anionischen Polyelektrolyten hergestellt wurden. Hierzu wurden Poly(styrolsulfonat) (**PSS**) und Poly(acrylsäure) (**PAA**) in verschiedenen Verhältnissen verwendet. Unter Dialysebedingungen konnte eine deutliche Verbesserung des ionenselektiven Verhaltens im Vergleich zu Membranen, die aus reinen Komponenten hergestellt wurden, erreicht werden. Durch die Variation der Zusammensetzung, des pH-Werts und des Salzgehalts der Tauchlösungen konnte das Trennverhalten der Membranen stark beeinflusst werden. Membranen, die aus Tauchlösungen mit pH 1,7 hergestellt wurden, zeigten eine sehr hohe Anionenselektivität. Die Trennfaktoren $\alpha(NaCl/Na_2SO_4)$ lagen bei 200. Die gleichen Membranen, die aus Tauchlösungen mit pH 7,5/3,5 hergestellt wurden, zeigten hingegen eine Kationenselektivität.

Durch die pH-abhängige Protonierung der **PAA** kann die Morphologie von **PAH/PSS-PAA**-Multischichten nach ihrer Herstellung bei pH 7,5/3,5 bei einem nachträglichen Ansäuern verändert werden. Die Eignung der so nachbehandelten Multischichten zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung wurde ebenfalls untersucht. Hierbei wurden Freisetzungszeiten für Ibuprofen von bis zu 17 Tagen mit einer maximal freigesetzten Menge von $379\,\mathrm{ng\,cm^{-2}}$ gefunden. Abgabedauer und abgegebene Menge waren stark von der Zusammensetzung und dem pH-Wert beim Ansäuern abhängig.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Theorie **5**

2.1 Polymermembranen 5
2.1.1 Allgemeines 5
2.1.2 Phaseninversionsprozess 7
2.1.3 Trennmodelle 7
2.1.4 Membranprozesse 9
2.1.5 Konzentrationspolarisation an Membrangrenzflächen 12
2.1.6 Fouling 13
2.2 Polyelektrolyttrennmembranen 13
2.2.1 Herstellung organisierter Filme 13
2.2.2 Multischichtaufbau durch elektrostatische Adsorption 14
2.2.3 Trennprinzip 18
2.2.4 Salzeffekt 19
2.3 Makrozyklische Verbindungen 20
2.3.1 Azakronenether 20
2.3.2 Cyclodextrine 21
2.4 Polyelektrolyt-Mischungen 23
2.4.1 PAH/PAA-Multischichten 23
2.4.2 Nachbehandlung 25
2.4.3 Multischichten aus PAH und anionischen Polyelektrolytmischungen 26
2.5 Kontrollierte Wirkstofffreisetzung 28
2.5.1 Diffusionskontrollierte Freisetzung 29
2.5.2 Kontrollierte Freisetzung aus biologisch abbaubaren Polymeren . . . 31
2.6 Problemstellung 32

3 Ergebnisse und Diskussion **34**

3.1 Kompositmembranen aus PVA/az6ac und PVA/LPEIac 34
3.1.1 Darstellung von az6ac und LPEI-ac 34
3.1.2 Charakterisierung der Multischichtfilme 38
3.1.3 Herstellung der PVA/az6ac- und PVA/LPEIac-Membranen und ihre Charakterisierung unter Dialysebedingungen 42
3.1.4 Nanofiltration und Reversosmose 53
3.1.5 Zusammenfassung 57
3.2 Kompositmembranen aus Per-6-amino-Cyclodextrinen und Polyanionen . . 58
3.2.1 Multischichtaufbau mit Per-6-amino-Cyclodextrinen und PSS . . . 58

3.2.2 Untersuchung der Wirt-Gast-Beziehung von Farbstoffen in den Multischichtfilmen . . . 59
3.2.3 Permeation von Farbstoffen . . . 64
3.2.4 Zusammenfassung . . . 68
3.3 Kompositmembranen aus PAH und PSS-PAA Blends . . . 68
3.3.1 Charakterisierung der Multischichtfilme . . . 69
3.3.2 Ionenpermeation durch PAH/PSS-PAA-Membranen . . . 76
3.3.3 Nanofiltration und Reversosmose . . . 84
3.3.4 Zusammenfassung . . . 86
3.4 Ibuprofen-Freisetzung aus PAH/PSS-PAA-Multischichten . . . 87
3.4.1 Einfluss der Nachbehandlung auf die Multischichtfilme . . . 87
3.4.2 Freisetzung aus PAH/PSS-PAA-Multischichten mit 84 Gew-% PSS 89
3.4.3 Freisetzung aus PAH/PSS-PAA-Multischichten mit 74 Gew-% PSS 92
3.4.4 Freisetzung aus PAH/PSS-PAA-Multischichten mit 69 Gew-% PSS 93
3.4.5 Zusammenfassung . . . 96
3.5 Schlussfolgerungen und Ausblick . . . 97

4 Experimentelles 99
4.1 Materialien . . . 99
4.1.1 PAN/PET-Trägermembran . . . 99
4.1.2 Verwendete Chemikalien und Polyelektrolyte . . . 99
4.2 Synthesen . . . 101
4.2.1 1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan-Hexaessigsäure (az6ac) . . . 101
4.2.2 Polyethylenimin-N-Essigsäure (LPEIac) . . . 102
4.3 Methoden . . . 102
4.3.1 Reinigung und Silanisierung der Quarzträger . . . 102
4.3.2 Multischichtaufbau auf Quarzträgern . . . 103
4.3.3 Profilometrische Bestimmung der Filmdicken . . . 103
4.3.4 UV/VIS-Spektroskopie . . . 104
4.3.5 FTIR-Spektroskopie . . . 104
4.3.6 pH-Wert Bestimmung . . . 105
4.3.7 Farbstoffe in Per-6-amino-Cyclodextrin/PSS-Multischichten . . . 105
4.3.8 Bestimmung der Extinktionskoeffizienten . . . 105
4.3.9 Herstellung der Polyelektrolyt-Trennmembranen . . . 105
4.3.10 Ionenpermeation . . . 106
4.3.11 Permeation von organischen Molekülen. . . . 106
4.3.12 Nanofiltration und Reversosmose . . . 106
4.3.13 Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) . . . 107

4.3.14 Nachbehandlung bei sauren pH-Werten 108
4.3.15 Einlagerung und Freisetzung von Ibuprofen 108
4.3.16 REM-Aufnahmen 109

Abkürzungsverzeichnis

α	Trennfaktor
δ	Chemische Verschiebung
δ	Deformationsschwingung
ϵ	Porosität einer Membran
ϵ	Extinktionskoeffizient
Λ	Leitfähigkeit
Λ_m	Molare Leitfähigkeit
μ	Chemisches Potential
μ	Viskosität
$\widetilde{\nu}$	Wellenzahl
ν	Streckschwingung
π	Osmotischer Druck
ρ	Ladungsdichte

A

Å	Angstrom
A	Membranfläche
A	Absorption
A_{max}	Absorptionsmaximum
AB	Azobenzol
aq	Wässrige Lösung
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (*attenuated total reflection*)
a.u.	arbitrary units
aza6	1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan
az6ac	1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan-Hexaessigsäure

B

bzw	beziehungsweise
B_i	Beweglichkeit eines Teilchens

C

c_0	Anfangskonzentration
c_f	Konzentration im Feed
c_i	Konzentration einer Teilchensorte i
cm	Zentimeter
c_p	Konzentration im Permeat
CD	Cyclodextrin

D

d	Tage
d.h.	das heißt

d_{Mem}	Durchmesser einer Membran
d_{por}	Durchmesser einer Pore
D_0	Diffusionskonstante
D_i	Diffusionskoeffizient einer Teilchensorte i
DS	Doppelschicht

E

e	Elementarladung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E-Feld	Elektrisches Feld

G

g	Gramm
G	Geometrischer Faktor
Gew-%	Gewichtsprozent

H

h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
H	Filmdicke
H_0	Filmdicke vor der Nachbehandlung

I

IR	Infrarot
ITO	Indiumzinnoxid

J

J_i	Fluss einer Komponente i
J_W	Wasserfluss

K

K	Permeabilität einer Membran
K_s	Permeabilität eines gelösten Stoffes
kV	Kilovolt

L

l	Länge
l	Liter
LPEI	Lineares Polyethylenimin
LPEI-ac	Lineare Polyethylenimin-N-Essigsäure

M

μm	Mikrometer
m	Masse
min	Minute

ml	Milliliter
mM	Millimolar
MB	Methylenblau
MCM-41	Mesoporöses Molekularsieb
MO	Methylorange
Mol-%	Mol-Prozent
M	Molar
M_W	Molare Masse
MHz	Megahertz

N

ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NF	Nanofiltration
NMR	Kernmagnetresonanz (*nuclear magnetic resonance*)
Np	Naphthalin
N_v	Gesamtvolumenfluss

P

Δp	Druckdifferenz
p	Druck
ppm	parts per million
P_i	Permeabilität
PAA	Polyacrylsäure
PAH	Polyallylaminhydrochlorid
PAN	Polyacrylnitril
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung (*phosphate buffered saline*)
PDADMA	Polydimethylallylammoniumchlorid
PET	Polyethylenterephthalat
PE	Polyelektrolyt
Pe	Perylen
P_R	Permeationsrate
PSS	Polystyrolsulfonat Natrium-Salz
PVA	Polyvinylamin
PVS	Polyvinylsulfat Kalium-Salz
Py	Pyren

R

r	Radius
R	Rückhalt
R	Gaskonstante
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RO	Reversosmose

S

s	Singulett
s	Sekunde
S	Selektivität
S_i	Löslichkeit einer Komponente i

T

t	Zeit
t	Triplett
T	Temperatur
T_g	Glastemperatur
Tris	Tris-(hydroxymethyl)methylamin

U

UV	Ultraviolett

V

V	Volumen
V_0	Anfangsvolumen
V_p	Porenvolumen

W

w_i	Massenbruch einer Komponente i
W	Wasser

X

x_i	Molenbruch einer Komponente i

Z

z	Wertigkeit
z.B.	zum Beispiel
ZnSe	Zinkselenit