

# Klein aber fein: sensitive Mikrogelkapseln

Sebastian Seiffert\*

Aktuatoren · Mikrofluidik · Mikrogele ·  
Supramolekulare Chemie

**S**ensitive Mikrogele bestehen aus mikrometerskaligen gequollenen Polymernetzwerken, die durch externe Reize selektiv aktuiert werden können. Um diese Partikel zur Verkapselung von Additiven maßzuschneidern, ist es notwendig, ihre Form und Größe zu kontrollieren; dies ist mithilfe der Tropfenmikrofluidik möglich.

## Mikrogele: weich, winzig, wichtig

Sensitive Mikrogele bestehen aus mikrometerskaligen Polymernetzwerken, die in einem Lösungsmittel wie Wasser gequollen sind.<sup>[1–3]</sup> Diese Partikel weisen elastische Moduli im Bereich 0.1–100 kPa auf und sind geeignet, um Additive wie Proteine, Nucleinsäuren oder lebende Zellen zu verkapseln.<sup>[4–9]</sup> Die dadurch erhaltenen Mikrogelkapseln können für Anwendungen in der Grundlagenforschung und für praktische Zwecke dienen. In der Grundlagenforschung kann der Einschluss von Additiven zur Untersuchung ihrer dreidimensionalen Einengung dienen. In praktischen Anwendungen erlaubt Mikroverkapselung die temporäre Inaktivierung und Abschirmung der Additive, um diese beispielsweise an einen gewünschten Einsatzort zu transportieren. Ein zentraler Aspekt für beide Anwendungsbereiche ist es, Mikrogelkapseln selektiv zu aktuierten um deren Quellungsgrad und Elastizität gezielt einzustellen, oder um sie vollständig aufzulösen. Beides kann durch Verwendung sensibler Polymernetzwerke erreicht werden.<sup>[10,11]</sup>

Zusätzlich zur Kontrolle der Gelsensitivität muss die Größe und Form der Mikrokapseln kontrolliert werden. Die ursprüngliche Verwendung des Ausdrucks Mikrogel bezog sich auf Partikel mit Abmessungen einiger hundert bis tausend Nanometer bis hinunter zu einzelnen intramolekular vernetzten Polymerknäueln.<sup>[1,2]</sup> Später wurde der Begriff auf Partikel mit Größen einiger zehn bis tausend Mikrometer erweitert.<sup>[3,12]</sup> Sub-mikrometerskalige Gelkapseln sind nützlich für Anwendungen, die auf Aufnahme und Einbau der Partikel in Zellen abzielen,<sup>[13]</sup> wohingegen größere, millimeter-

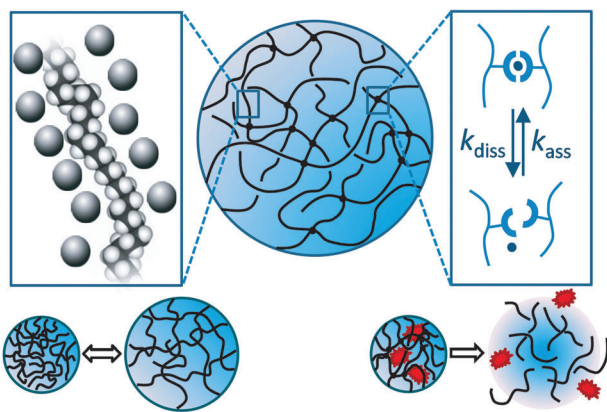
oder sub-millimeterskalige Partikel für den umgekehrten Zweck der Verkapselung von Zellen in die Mikrogele dienen können.<sup>[9]</sup> Etablierte Methoden

zur Herstellung sub-mikrometerskaliger Gelkapseln beinhalten die Fällungspolymerisation,<sup>[14–19]</sup> Emulsions- und Miniemulsionspolymerisation<sup>[20–24]</sup> sowie templatgestützte Mehrschichtablagerung<sup>[25–33]</sup> und Propfverfahren.<sup>[34–37]</sup> Die kontrollierte Herstellung größerer Partikel ist jedoch eine besondere Herausforderung. Eine vielversprechende Methode zur Überwindung dieser Herausforderung ist die tropfenbasierte Mikrofluidik,<sup>[3,12,39–41]</sup> die im Fokus dieses Kurzaufsatzes liegt. Bei dieser Methode wird ein Mikrogel-Vorstufenfluid in einem Mikrokanal durch Flussfokussierung mit einer Trägerflüssigkeit in monodisperse Tropfen dispergiert. Die Flussfokussierung ist durch gut handhabbare Parameter wie die Grenzflächenspannung, Viskosität und Flussgeschwindigkeit der Fluide bestimmt und damit gut kontrollierbar. Auf diese Weise gelingt es, monodisperse Tropfen mit genau einstellbarer Größe und Form zu erzeugen;<sup>[42,43]</sup> anschließende Tropfengelierung erhält deren Uniformität und liefert monodisperse Mikrogelpartikel.<sup>[3,44]</sup>

Dieser Kurzaufsatz reflektiert einige Meilensteine zur Herstellung und Nutzung sensibler Mikrogelkapseln mit Größen im Bereich 10–1000 µm. Der Fokus liegt auf zwei verschiedenen Typen der Gelsensitivität. Ein Typus umfasst Mikrogele mit kritischer Polymer-Lösungsmittel-Wechselwirkung; dies erlaubt es, die Mikrogele selektiv zu quellen und entquellen (Abbildung 1 links). Ein zweiter Typus umfasst Mikrogele, die auf Basis reversibel-supramolekularer Polymervernetzung geliert sind; dies erlaubt es, die Mikrogele gezielt abzubauen, um verkapselte Additive freizusetzen (Abbildung 1 rechts). Beide Typen der Gelsensitivität können in zwei verschiedenen Partikelformen zum Einsatz kommen. Eine Form umfasst Mikrogele, die aus einem vollständig partikelfüllenden Polymernetzwerk bestehen; Additive sind dabei mechanisch in den Netzwerkmaschen gefangen (Abbildung 2 A). Eine zweite Form umfasst Mikrogele mit Kern-Hülle-Struktur; Additive können dabei frei in den lösungsmittelgefüllten Mikrogelinnenraum eingeschlossen werden (Abbildung 2 B).

[\*] Dr. S. Seiffert

Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)  
und  
F-ISFM Weiche Materie und Funktionale Materialien  
Helmholtz-Zentrum Berlin  
Hahn-Meitner-Platz 1, 14109 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: seiffert@chemie.fu-berlin.de  
sebastian.seiffert@helmholtz-berlin.de  
Homepage: <http://www.seiffert-group.de>

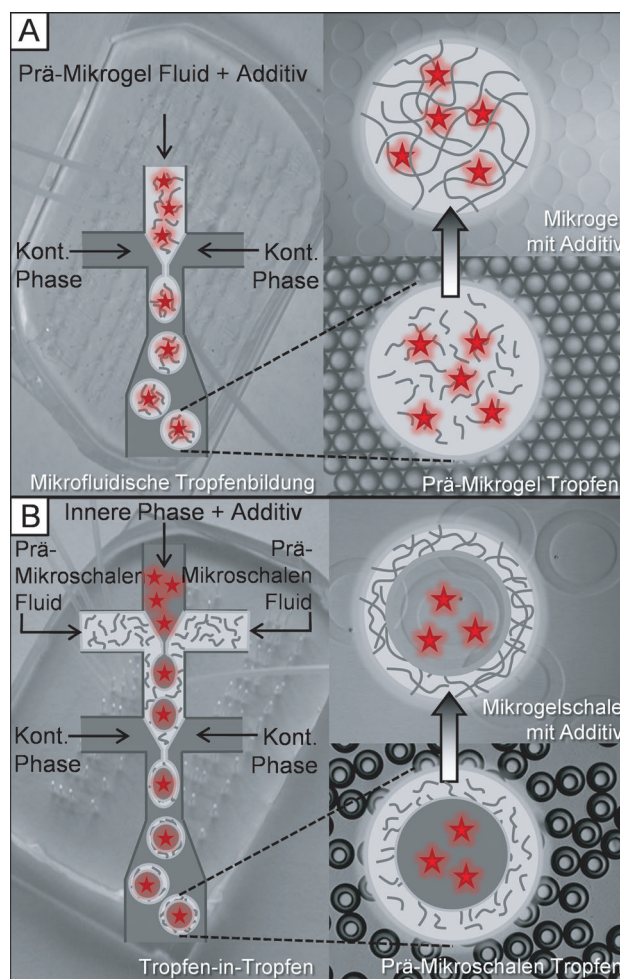


**Abbildung 1.** Aufbau eines sensitiven Mikrogelepartikels. Links: Sensitivität durch kritische Polymer-Lösungsmittel-Wechselwirkung; dadurch kann das Partikel selektiv quellen und entquellen. Rechts: Sensitivität durch reversible Polymervernetzung; dadurch kann das Partikel vollständig aufgelöst und verkapselte Additive freigesetzt werden.

### Vom Tropfen zum Partikel

Der Schlüssel zur Kontrolle der Mikrogeleform besteht in der Kontrolle der Tropfenmorphologie während der mikrofluidischen Partikelherstellung; dies kann durch verschiedene Mikrofluidikplattformen erreicht werden. Ein Plattfortmtyp umfasst Mikrofluidiksysteme aus manuell angeordneten Glaskapillaren.<sup>[42]</sup> Ein anderer Typ umfasst formgegossene Elastomerkips, die durch multiple Replikation einer Schablone hergestellt sind.<sup>[45]</sup> Werden unmischbare Flüssigkeiten durch jedwede der beiden Mikrokanalsysteme gepumpt, kommt es zur Bildung von Flüssigkeitströpfchen durch hydrodynamische Flussfokussierung.<sup>[46,47]</sup> Die Tropfengröße ist bei geeigneten Flussbedingungen monodispers und kann durch die Flussgeschwindigkeiten genau eingestellt werden. Dabei sind auch komplexe Morphologien wie Tropfen-in-Tropfen realisierbar, sogenannte Doppel- oder Mehrfachemulsionen.<sup>[42,47–49]</sup>

Die Uniformität der Tropfengröße und Tropfenform kann durch anschließende Tropfengelierung in ein Ensemble monodisperser Mikrogelepartikel überführt werden.<sup>[3,44]</sup> Im Hinblick auf Mikroverkapselung haben beide Formen der Partikelmorphologie ihre besondere Stärke: Einfache Mikrogele schließen verkapselte Additive in ihren Polymernetzwerkmaschen ein (Abbildung 2A) und setzen sie dreidimensionaler mechanischer Einengung aus; dies kann dazu dienen,



**Abbildung 2.** Mikrofluidische Herstellung beladener Mikrogelepartikeln. A) Einfache Emulsifizierung einer Ausgangslösung samt Additiv zur Herstellung von Mikrogelepartikeln mit partikelfüllendem Polymernetzwerk; die Additive sind in den Netzwerkmaschen eingeschlossen. B) Doppelte Emulsifizierung zur Bildung von Tropfen in Tropfen, woraus Mikrogele mit Kern-Hülle-Struktur zum Einschluss von Additiven entstehen. Copyright 2013 Wiley-VCH.<sup>[44]</sup>

den Einfluss eben jener Einengung zu untersuchen, beispielsweise um künstliche extrazelluläre Matrices zu studieren. Mikrogele mit Kern-Hülle-Struktur dagegen enthalten Additive ohne Einengung in ihrem lösungsmittelgefüllten Inneren (Abbildung 2B), wodurch die Additive frei von Wechselwirkungen mit dem Gel von der Umgebung isoliert werden können.

### Sensitivität erzeugt Funktion

Um Mikrogelepartikeln wahrhaft nutzbar zu machen, ist es notwendig, sie mit steuerbarer Funktion auszustatten. So erfordert beispielsweise das Studium der mechanischen Einengung von Additiven in Mikrogele die gezielte Variation der Mikrogelequellung. Dies kann durch Verwendung von Mikrogele mit kritischer Polymer-Lösungsmittel-Wechselwirkung geschehen (Abbildung 1 links). Wenn Mikrogele hingegen zur gezielten Freisetzung eingeschlossener Additive



Sebastian Seiffert, Jahrgang 1979, ist Nachwuchsgruppenleiter am Helmholtz-Zentrum Berlin und Habilitand an der FU Berlin. Sein Forschungsschwerpunkt ist die physikalische Chemie von Polymeren mit Schwerpunkt auf sensitiven Polymermaterialien. Nach Promotion an der TU Clausthal verbrachte er zwei Jahre als Leopoldina-Stipendiat an der Harvard University. Seit 2011 ist er Liebig-Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie.

dienen sollen, so ist es notwendig, die Gelkapseln selektiv und vollständig auflösen zu können; dies ist durch reversibel-supramolekulare anstatt permanent-kovalente Polymernetzwerk realisiert (Abbildung 1 rechts).

Der erstgenannte Typus der Gelsensitivität beruht auf kritischer Polymer-Lösungsmittel-Mischbarkeit. Die Entropie polymerer Lösungen ist im Vergleich zur Entropie niedermolekularer Lösungen vernachlässigbar; daher kann Polymer-Lösungsmittel-Mischung nur bei vorteilhaftem enthalpischem Einfluss erfolgen.<sup>[50–53]</sup> Wenn die Mischungsenthalpie empfindlich von Umgebungsparametern wie der Temperatur oder der Zusammensetzung des Systems abhängt, können Änderungen jener Parameter drastische Änderungen des Quellungsgrades einzelner Polymerketten sowie ganzer Polymernetzwerke nach sich ziehen. In diesem Zusammenhang wird für Polymergele von Volumenphasenübergängen gesprochen.<sup>[54,55]</sup> Eines der bekanntesten Materialien mit dieser Eigenschaft ist Poly(*N*-isopropylacrylamid).<sup>[56]</sup>

Der zweite Typus der Gelsensitivität beruht auf nicht-kovalenter, supramolekularer Polymernetzwerk.<sup>[57–59]</sup> Im Gegensatz zu kovalent aufgebauten Polymeren können supramolekulare Polymere durch Variation der Temperatur sowie der Konzentration ihrer Baueinheiten selektiv auf- und abgebaut werden.<sup>[57]</sup> Ebenso kann supramolekulare Kettenvernetzung selektiv aktiviert oder deaktiviert werden.<sup>[60]</sup>

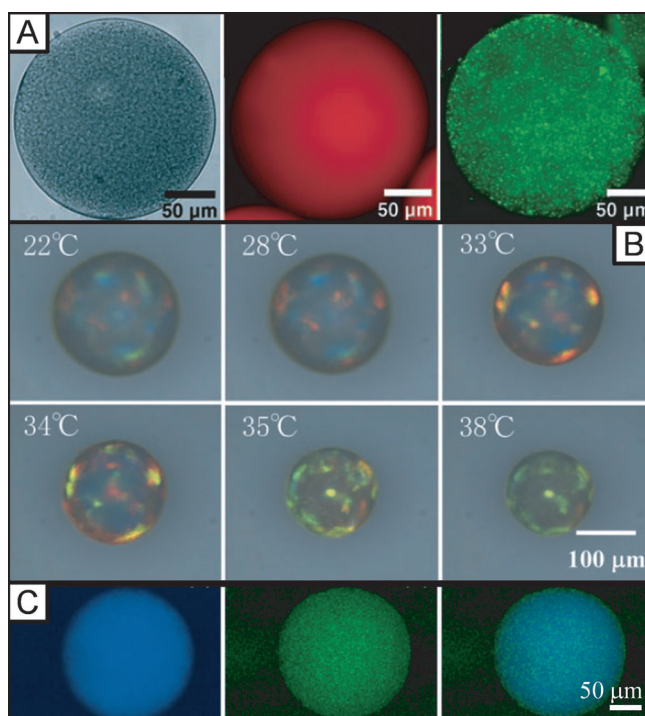
### Form + Funktion = Funktionalität

Beide Typen der Gelsensitivität können durch mikrofluidische Formgebung in einfachen oder komplexen Partikelstrukturen zum Einsatz kommen. Im einfachsten Näherung können vier verschiedene Kategorien sensibler Mikrogelkapseln diskutiert werden.

#### Umgebungssensitive Mikrogele mit einfacher Struktur

Eines der ersten Beispiele für mikrofluidikgestützte Mikrogelsynthesen wurde von Weitz und Mitarbeitern vorgestellt.<sup>[12]</sup> Diese Arbeitsgruppe nutzt Glaskapillarmikrofluidiksysteme, um thermosensitive Mikrogele mit eingeschlossenen fluoreszierenden oder magnetischen Nanopartikeln herzustellen (Abbildung 3 A). Die Temperatursensitivität der Gelmatrices bleibt dabei vollständig erhalten, da die Additive lediglich mechanisch in das Netzwerk eingelagert sind und keine chemischen Interaktionen mit dem Gel haben. Später berichtete dieselbe Gruppe über die Verkapselung kolloidaler Flüssigkristalle in ähnliche Mikrogele, wodurch Mikrogelkapseln mit thermisch aktulierbarer photonischer Aktivität erhalten werden (Abbildung 3 B).<sup>[61]</sup>

Aufbauend auf diesen Arbeiten gelang Kumacheva et al. die simultane Verkapselung zweier verschiedener Additive mit unterschiedlicher Polarität.<sup>[62]</sup> Der Prozess startet durch klassisch-makroskopische Erzeugung einer Öl-in-Wasser-Emulsion, welche dann in einem Mikrofluidikexperiment erneut emulsifiziert wird. Anschließende Tropfengelierung liefert monodisperse Mikrogelkapseln, welche unpolare Ad-



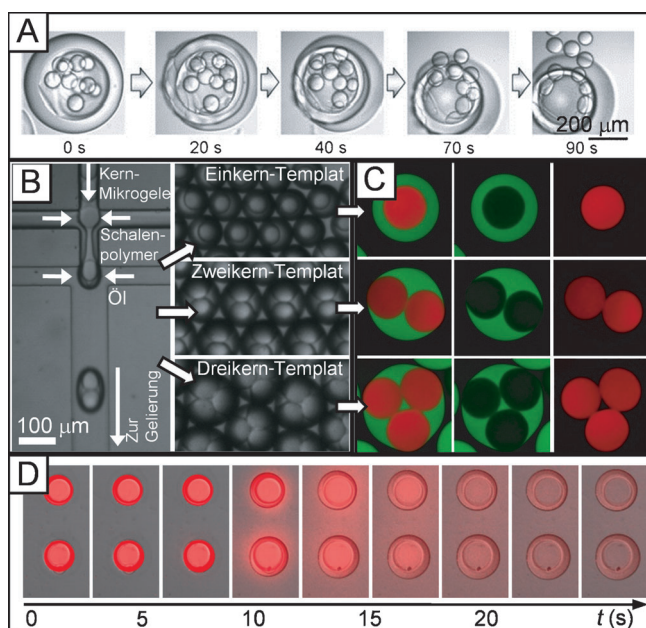
**Abbildung 3.** Umgebungsensitive Mikrogele mit eingeschlossenen Additiven. A) Poly(*N*-isopropylacrylamid) mit verkapselten magnetischen Nanopartikeln (links), Quantenpunkten (Mitte) und fluoreszierenden Latexpartikeln (rechts).<sup>[12]</sup> B) Poly(*N*-isopropylacrylamid) mit eingeschlossenen Flüssigkristallkolloiden bei verschiedenen Temperaturen.<sup>[61]</sup> C) Poly(*N*-isopropylacrylamid) mit hydrophoben Kompartimenten, die mit Nilrot beladen sind; daneben sind hydrophile DAPI-Moleküle in die Hydrogelmatrix eingeschlossen.<sup>[62]</sup> Links: Nilrot-Fluoreszenz; Mitte: DAPI-Fluoreszenz; Rechts: Überlagerung. Copyright 2007, 2010, 2011, Wiley VCH.

ditiv in ihren Ölkompartimenten sowie polare Additive in ihrer Hydrogelmatrix einschließen (Abbildung 3 C). Stimulussensitive Entquellung dieser Mikrogelkapseln führt zur Freisetzung beider Additive.

#### Umgebungssensitive Mikrogele mit Kern-Hülle-Struktur

Eine besondere Stärke der Tropfenmikrofluidik ist ihre Fähigkeit zur Erzeugung von Mehrfachemulsionen, die ihrerseits zur Herstellung von Mehrschichtpartikeln dienen können. In einer bahnbrechenden Arbeit demonstrierte die Weitz-Gruppe diesen Ansatz zur Synthese thermosensitiver Mikrogelschalen, die einen Mehrphasenkern beinhalten (Abbildung 4 A).<sup>[42]</sup> Thermosensitive Aktuierung dieser Mikrogele zerreißt deren Schale und setzt den verkapselten Inhalt frei. Trotz der Eleganz dieser Strategie ist die Einsatzfähigkeit dieser Partikel jedoch eingeschränkt, da sie aus Schichten alternierender Polarität bestehen. Um diesen Nachteil zu überwinden, wurde eine Mehrschrittstrategie erdacht.<sup>[63,64]</sup> Im ersten Schritt werden monodisperse Hydrogelpartikel hergestellt, um als spätere Kernkompartimente zu dienen. Im zweiten Schritt werden diese Mikrogele in Polymerschalen eingebettet (Abbildung 4 B). Gelierung der





**Abbildung 4.** Umgebungssensitive Mikrogele zur kontrollierten Freisetzung von Additiven. A) Poly(*N*-isopropylacrylamid)-Hydrogelschale zur Freisetzung einer verkapselten Wasser-in-Öl-Emulsion.<sup>[42]</sup> Die Hydrogelschale entquillt bei Temperaturerhöhung; da ihr Kern und ihre Umgebung inkompressible Öle sind, entsteht dabei ein Gegen-Druck, der die Kapsel zerreißt. B–D) Kern-Hülle-Mikrogele aus nicht-thermosensitiven Polyacrylamid-Hydrogelkernen in thermosensitiven Poly(*N*-isopropylacrylamid)-Hydrogelschalen. B) Partikelherstellung durch periodische Injektion der vorab hergestellten Kerne in Emulsionstropfen zur Bildung der Gelschalen.<sup>[64]</sup> C) Resultierende Kern-Hülle-Partikel mit grüner und roter Fluoreszenzmarkierung.<sup>[63]</sup> C) Kontrollierte Freisetzung von RITC-Dextran ( $M = 10\,000\text{ g mol}^{-1}$ ) durch temperaturinduzierte Quellung der Mikrogele.<sup>[63]</sup> Copyright 2007, 2012, Wiley VCH; 2010, American Chemical Society.

Schale führt zu wohldefinierten Kern-Hülle-Partikeln mit gleichartiger Polarität in Kern und Schale (Abbildung 4C). Werden diese Partikel mit umgebungssensitiven Polymeren hergestellt, so können sie zur kontrollierten Freisetzung verkapselter Additive dienen: Im Zustand mit entquollener Gelschale bleiben eingeschlossene Substanzen verkapselt, wohingegen Quellung des Schalenpolymers die Additive freisetzt (Abbildung 4D).

### Supramolekulare Mikrogele mit einfacher Struktur

Umgebungssensitive Mikrogele können durch Variation der Umgebungsbedingungen selektiv gequollen und entquollen werden; ihre vollständige Öffnung ist dagegen auf unkontrolliertes Aufbrechen beschränkt.<sup>[42]</sup> Ein eleganterer Weg, um dieses Ziel zu erreichen, ist die reversibel-supramolekulare Polymervernetzung.<sup>[59]</sup>

Verschiedene Gruppen haben abbaubare Mikrogele durch reversible Vernetzung von Biopolymeren entwickelt.<sup>[65–74]</sup> Ein etablierter Ansatz dazu basiert auf der reversiblen Verknüpfung von Alginatpolymeren durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. Der präparative Nutzen dieser Methode wird bereits seit Jahrzehnten erforscht,<sup>[71,72]</sup> wobei ein besonderer Fokus stets

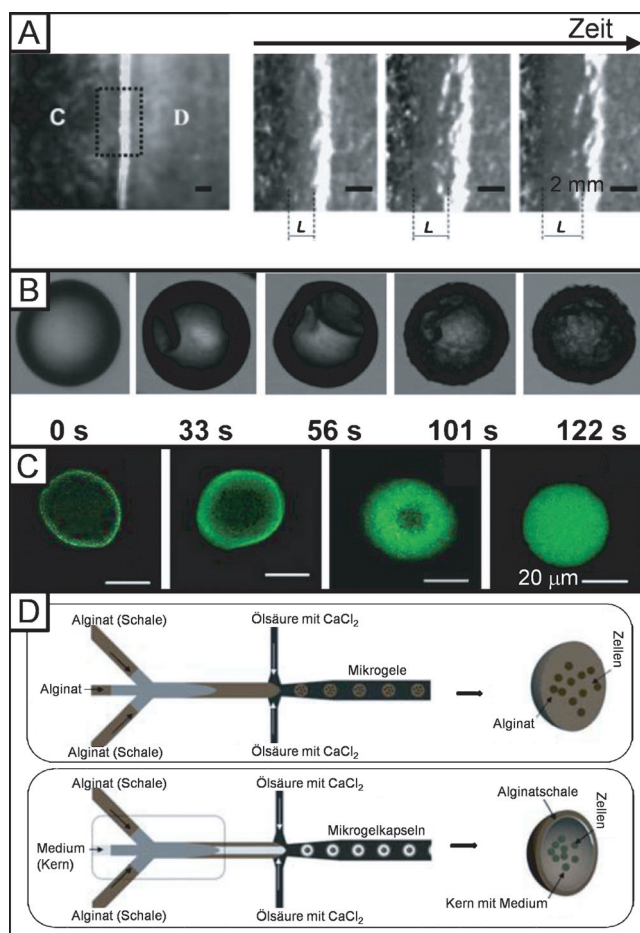
auf biomedizinischen Anwendungen lag und liegt.<sup>[73,74]</sup> Unlängst wurde diese Vernetzungsstrategie auch mit tropfen-mikrofluidischen Verfahren zur Templierung monodisperser Hydrogelpartikel mit Größen im Bereich mehrerer hundert Mikrometer kombiniert.<sup>[65]</sup> Kumacheva et al. nennen diesbezuglich drei Methoden: Interne Tropfengelierung, externe Tropfengelierung sowie Tropfenfusion.<sup>[39,69]</sup> Bei der internen Gelierung wird der Vernetzer  $\text{Ca}^{2+}$  in einer inaktiven Form wie z.B. kolloidalem  $\text{CaCO}_3$  in den Pr -Mikrogeltropfen suspendiert und dann durch Einstrom von Essigsäure aus der externen Ölphase aktiviert. Im Falle der externen Gelierung diffundiert  $\text{Ca}^{2+}$  selbst in die Tropfen, vorzugsweise in Form von  $\text{CaCl}_2$  oder  $\text{CaI}_2$ . Im Falle der Tropfenfusion liegen die Alginatpolymere und  $\text{Ca}^{2+}$  in zwei verschiedenen Tropfen vor, welche stromabwärts koaleszieren und gelieren.

Die Nutzung von Biopolymermikrogele erlaubt die Verkapselung lebender Zellen.<sup>[9]</sup> Nakajima und Mitarbeitern gelang die Verkapselung menschlicher Nierenzellen in Alginatmikrogele durch Tropfenfusion,<sup>[65]</sup> während Tan und Takeuchi Jurkat-Zellen in Alginatmikrogele durch interne Gelierung einbetten konnten.<sup>[66]</sup> Eine weitere Arbeit beschäftigt sich mit der Herstellung anisotroper Alginatmikrogele, die in einer Hälfte mit Zellen und in der anderen Hälfte mit magnetischen Nanopartikeln zur Fernsteuerung beladen sind.<sup>[70]</sup> Als Alternative zu Alginat hat die Kumacheva-Gruppe thermoreversibel gelierende Agarosemikrogele zur Verkapselung von Mausembryo-Stammzellen hergestellt; dabei kann die Mikrogelelastizit t durch Variation der Agarosekonzentration während des Mikrofluidikexperiments eingestellt werden.<sup>[67]</sup> In einem verwandten Ansatz gelang derselben Gruppe die gemeinsame Verkapselung zweier verschiedener Zelltypen durch Mischung zweier verschiedener Zellsuspensionen während der mikrofluidischen Tropfenherstellung.<sup>[68]</sup>

Trotz ihrer natürlichen Verfügbarkeit sind Biopolymere von eingeschränktem Nutzen zur Herstellung maßgeschneiderter Mikrogele.<sup>[75]</sup> Das liegt daran, dass sie gemeinhin nicht von einem einzelnen Individuum, sondern von verschiedenen Organismen gewonnen werden und somit in ihrer Zusammensetzung variieren.<sup>[76,77]</sup> Außerdem können sie nicht in großen Mengen gewonnen werden und sind nur begrenzt chemisch modifizierbar.<sup>[78]</sup> Um diese Nachteile zu überwinden, haben jüngste Forschungsbemühungen den Einsatz synthetischer Polymere im Fokus. Abell, Sherman und Mitarbeitern gelang die Herstellung supramolekularer Mikrogele auf Basis ternärer Cucurbit[8]uril-Komplexe, welche durch Ein-Elektronen-Reduktion spaltbar sind.<sup>[79]</sup> Als Alternative kann Eisen(II)-Komplexierung von Bipyridin-Endgruppen an Polyethylenglycol zur Mikroverkapselung verschiedener Säugetierzellen dienen.<sup>[80]</sup>

### Supramolekulare Mikrogele mit Kern-Hülle-Struktur

Eine besonders elegante Kombination von Mikrogefunktion und Gestalt sind reversible Kern-Schale-Partikel. Deren einfache Herstellung ist durch externe Gelierung möglich.<sup>[69,81]</sup> Kumacheva et al. verwenden diese Strategie zur Produktion von Alginatmikrogelschalen durch Gelierung von



**Abbildung 5.** Supramolekulare Mikrogele auf Basis natürlicher Polymere. A) Alginat-Mikrogelschalen hergestellt durch externe Tropfengelierung:  $\text{Ca}^{2+}$  dringt aus der kontinuierlichen Phase in die Emulsionstropfen ein und zieht deren Gelierung von außen nach innen nach sich.<sup>[69]</sup> B) Partikelmorphologien zu A als Funktion der Gelierungszeit.<sup>[81]</sup> C) Alginatmikrogelstrukturen als Funktion der  $\text{Ca}_2^+$ -Konzentration in der externen Undecanolphase;  $c = 0.05, 0.10, 0.20$  und  $0.25$  Gew.-%; Gelierungszeit 18 s.<sup>[81]</sup> D) Herstellung von Alginatmikrogelen zur Zellverkapselung nach Kang et al.<sup>[82]</sup> Copyright 2006, American Chemical Society; 2007, Wiley VCH; 2011 The Royal Society of Chemistry.

Alginattröpfchen lediglich in deren Randbereichen, indem diese in Kontakt mit einer  $\text{CaI}_2$ - oder  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ -haltigen externen Ölphase gebracht werden. Die Tropfengelierung erfolgt dabei von außen nach innen (Abbildung 5 A). Durch Einstellung der Calciumkonzentration in der Ölphase sowie der Dauer des Kontakts der Alginatropfen mit dieser Phase kann die Mikrogelmorphologie präzise kontrolliert werden (Abbildung 5 B und C).

In Erweiterung dieser Strategie stellten Kang und Mitarbeiter zellbeladene Alginatmikrogele her (Abbildung 5 D).<sup>[82]</sup> Dabei wird eine scharfe Mikrogelgrenze erzeugt, indem die wässrige Zellsuspension während des Mikrofluidikexperiments mit der Alginatphase umschlossen wird. Gleichzeitige hydrodynamische Dispersion beider Ströme durch Flussfokussierung mit einer Calcium-haltigen Ölphase erzeugt Mikrogelkapseln mit Kern-Hülle-Struktur, welche die Zellen im Inneren tragen. Simple Erweiterung dieses Fabrikations-

prinzips kann dazu dienen, komplexere Mehrschichtpartikel zu erzeugen. In einer ersten Anwendung dieser Methode wurden monodisperse Zellsphäroide innerhalb der Gelschalen gezüchtet.<sup>[82]</sup>

### Aktuelle Herausforderung: Durchsatzerhöhung

Um den Nutzen beladener Mikrogele für die Wirtschaft und Gesellschaft außerhalb der akademischen Forschung verfügbar zu machen, ist es notwendig, große Mengen davon herzustellen. Ein einzelner Mikrokanal kann bis zu hundert Gramm pro Tag produzieren. Dies ist nicht profitabel. Zur Überwindung dieser Grenze haben Nisisako und Mitarbeiter 256 Mikrokanäle zur Herstellung isotroper und anisotroper Mikropartikel im Maßstab einiger hundert Gramm pro Stunde parallelisiert.<sup>[83]</sup> Für komplexere Kern-Hülle-Partikel ist eine vergleichbar profitable Durchsatzerhöhung allerdings noch unerreicht. Der Weitz-Gruppe gelang die Parallelisierung von 15 Mikrokanälen zur Herstellung von Wasser-in-Öl-in-Wasser-Doppelemulsionen im Maßstab von einem Kilogramm pro Tag.<sup>[84]</sup> Ferner konnten Nisisako und Mitarbeiter 40 hydrophile Doppelemulsionskanäle und 32 hydrophile Triplemulsionskanäle zur Produktion von Öl-in-Öl-in-Wasser- und Öl-in-Öl-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen parallelisieren.<sup>[85]</sup> Auf kommerzieller Seite vertreibt BÜCHI Labortechnik den Encapsulator B-390/B-395 Pro zur Herstellung von Mikrogele auf Basis natürlicher Polymere mit Produktionsraten im kHz-Bereich. Mit diesen Errungenschaften sind erste Pfade geöffnet, um sensitive Mikrogele in chemischen und biologischen Laboratorien sowie als Feinchemikalien verfügbar zu machen.

*S.S. ist Liebig-Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie und dankt der Focus Area NanoScale an der FU Berlin für die finanzielle Unterstützung seiner Nachwuchsgruppe.*

Eingegangen am 12. April 2013,  
veränderte Fassung am 10. Juni 2013  
Online veröffentlicht am 17. September 2013

- [1] W. Funke, O. Okay, B. Joos-Mueller, *Adv. Polym. Sci.* **1998**, 136, 139–234.
- [2] M. Das, H. Zhang, E. Kumacheva, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2006**, 36, 117–142.
- [3] S. Seiffert, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 1600–1609.
- [4] J. B. Thorne, G. J. Vine, M. J. Snowden, *Colloid Polym. Sci.* **2011**, 289, 625–646.
- [5] V. Castro Lopez, J. Hadgraft, M. J. Snowden, *Int. J. Pharm.* **2005**, 292, 137–147.
- [6] S. V. Vinogradov, T. K. Bronich, A. V. Kabanov, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 135–147.
- [7] J. R. Retama, B. Lopez-Ruiz, E. Lopez-Cabarcos, *Biomaterials* **2003**, 24, 2965–2973.
- [8] S. Schachschal, H. J. P. Adler, A. Pich, S. Wetzel, A. Matura, K. H. van Pee, *Colloid Polym. Sci.* **2011**, 289, 693–698.
- [9] D. Velasco, E. Tumarkin, E. Kumacheva, *Small* **2012**, 8, 1633–1642.
- [10] M. A. Cohen-Stuart, W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Mueller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk,

- M. Urban, F. Winnik, S. Zauschner, I. Luzinov, S. Minko, *Nat. Mater.* **2010**, 9, 101–113.
- [11] D. Klinger, K. Landfester, *Polymer* **2012**, 53, 5209–5231.
- [12] J.-W. Kim, A. S. Utada, A. Fernández-Nieves, Z. Hu, D. A. Weitz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1851–1854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1819–1822.
- [13] Y. Yan, A. P. R. Johnston, S. J. Dodds, M. M. J. Kamphuis, C. Ferguson, R. G. Parton, E. C. Nice, J. K. Heath, F. Caruso, *ACS Nano* **2010**, 4, 2928–2936.
- [14] A. Pich, W. Richtering, *Adv. Polym. Sci.* **2010**, 234, 1–37.
- [15] W. McPhee, K. C. Tam, R. Pelton, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 156, 24–30.
- [16] K. Kratz, T. Hellweg, W. Eimer, *Colloids Surf. A* **2000**, 170, 137–149.
- [17] S. Meyer, W. Richtering, *Macromolecules* **2005**, 38, 1517–1519.
- [18] S. Schachschal, A. Balaceanu, C. Melian, D. E. Demco, T. Ekkert, W. Richtering, A. Pich, *Macromolecules* **2010**, 43, 4331–4339.
- [19] M. J. Kettel, F. Dierkes, K. Schaefer, M. Moeller, A. Pich, *Polymer* **2011**, 52, 1917–1924.
- [20] Lit. [8].
- [21] D. Klinger, E. M. Aschenbrenner, C. K. Weiss, K. Landfester, *Polym. Chem.* **2012**, 3, 204–216.
- [22] Z. H. Cao, K. Landfester, U. Ziener, *Langmuir* **2012**, 28, 1163–1168.
- [23] Z. H. Cao, U. Ziener, K. Landfester, *Macromolecules* **2010**, 43, 6353–6360.
- [24] A. Ethirajan, K. Schoeller, A. Musyanovych, U. Ziener, K. Landfester, *Biomacromolecules* **2008**, 9, 2383–2389.
- [25] B. Städler, A. D. Price, R. Chandrawati, L. Hosta-Rigau, A. N. Zelikina, F. Caruso, *Nanoscale* **2009**, 1, 68–73.
- [26] A. L. Becker, A. N. Zelikin, A. P. R. Johnston, F. Caruso, *Langmuir* **2009**, 25, 14079–14085.
- [27] S.-F. Chong, R. Chandrawati, B. Staedler, J. Park, J. Cho, Y. Wang, Z. Jia, V. Bulmus, T. P. Davis, A. N. Zelikin, F. Caruso, *Small* **2009**, 5, 2601–2610.
- [28] S.-F. Chong, J. H. Lee, A. N. Zelikin, F. Caruso, *Langmuir* **2011**, 27, 1724–1730.
- [29] J. Cui, Y. Yan, Y. Wang, F. Caruso, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, 22, 4718–4723.
- [30] D. Mertz, J. Cui, Y. Yan, G. Devlin, C. Chaubaroux, A. Dochter, R. Alles, P. Lavalle, J. C. Voegel, A. Blencowe, P. Auffinger, F. Caruso, *ACS Nano* **2012**, 6, 7584–7594.
- [31] D. Mertz, H. Wu, J. S. Wong, J. Cui, P. Tan, R. Alles, F. Caruso, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 21434–21442.
- [32] O. Shimoni, Y. Yan, Y. Wang, F. Caruso, *ACS Nano* **2013**, 7, 522–530.
- [33] J. Tan, Y. Wang, X. Yip, F. Glynn, R. K. Shepherd, F. Caruso, *Adv. Mater.* **2012**, 24, 3362–3366.
- [34] L. Zha, Y. Zhang, W. Yang, S. Fu, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1090–1092.
- [35] J. Cui, Y. Wang, A. Postma, J. Hao, L. Hosta-Rigau, F. Caruso, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, 20, 1625–1631.
- [36] M. Karg, S. Wellert, S. Prevost, R. Schweins, C. Dewhurst, L. M. Liz-Marzán, T. Hellweg, *Colloid Polym. Sci.* **2011**, 289, 699–709.
- [37] S. Wu, J. Dzubiella, J. Kaiser, M. Drechsler, X. Guo, M. Ballauff, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2272–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2229–2233.
- [38] S. Y. Teh, R. Lin, L. H. Hung, A. P. Lee, *Lab Chip* **2008**, 8, 198–220.
- [39] E. Tumarkin, E. Kumacheva, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2161–2168.
- [40] D. Dendukuri, P. S. Doyle, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 4071–4086.
- [41] J.-T. Wang, J. Wang, J.-J. Han, *Small* **2011**, 7, 1728–1754.
- [42] L. Y. Chu, A. S. Utada, R. K. Shah, J.-W. Kim, D. A. Weitz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9128–9132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8970–8974.
- [43] A. Utada, A. Fernandez-Nieves, H. Stone, D. A. Weitz, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 99, 94502.
- [44] S. Seiffert, *ChemPhysChem* **2013**, 14, 295–304.
- [45] Y. Xia, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 568–594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 550–575.
- [46] L. Martín-Banderas, M. Flores-Mosquera, P. Riesco-Chueca, A. Rodríguez-Gil, A. Cebolla, S. Chávez, A. M. Gañán-Calvo, *Small* **2005**, 1, 688–692.
- [47] A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone, D. A. Weitz, *Science* **2005**, 308, 537–541.
- [48] T. Nisisako, S. Okushima, T. Torii, *Soft Matter* **2005**, 1, 23–27.
- [49] M. Seo, C. Paquet, Z. Nie, S. Xu, E. Kumacheva, *Soft Matter* **2007**, 3, 986–992.
- [50] P. J. Flory, *J. Chem. Phys.* **1942**, 10, 51–61.
- [51] M. L. Huggins, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1942**, 43, 1–32.
- [52] P. J. Flory, J. Rehner, *J. Chem. Phys.* **1943**, 11, 512–520; P. J. Flory, J. Rehner, *J. Chem. Phys.* **1943**, 11, 521–526.
- [53] A. R. Shultz, P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4760–4767.
- [54] Y. Li, T. Tanaka, *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1992**, 22, 243–277.
- [55] S. Hirotsu, *Phase Transitions* **1994**, 47, 183–240.
- [56] H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, 17, 163–249.
- [57] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071–4098.
- [58] J. D. Fox, S. J. Rowan, *Macromolecules* **2009**, 42, 6823–6835.
- [59] S. Seiffert, J. Sprakel, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 909–930.
- [60] E. A. Appel, X. J. Loh, S. T. Jones, F. Biedermann, C. A. Dreiss, O. A. Scherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11767–11773.
- [61] T. Kanai, D. Lee, H. C. Shum, D. A. Weitz, *Small* **2010**, 6, 807–810.
- [62] D. Jagadeesan, I. Nasimova, I. Gourevich, S. Starodubtsev, E. Kumacheva, *Macromol. Biosci.* **2011**, 11, 889–896.
- [63] S. Seiffert, J. Thiele, A. R. Abate, D. A. Weitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6606–6609.
- [64] S. Seiffert, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, 33, 1286–1293.
- [65] S. Sugiyama, T. Oda, Y. Izumida, Y. Aoyagi, M. Satake, A. Ochiai, N. Ohkohchi, M. Nakajima, *Biomaterials* **2005**, 26, 3327–3331.
- [66] W.-H. Tan, S. Takeuchi, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2696–2701.
- [67] A. Kumachev, J. Greener, E. Tumarkin, E. Eiser, P. W. Zandstra, E. Kumacheva, *Biomaterials* **2011**, 32, 1477–1483.
- [68] E. Tumarkin, L. Tzadu, E. Csaszar, M. Seo, H. Zhang, A. Lee, R. Peerani, K. Purpura, P. W. Zandstra, E. Kumacheva, *Integr. Biol.* **2011**, 3, 653–662.
- [69] H. Zhang, E. Tumarkin, R. M. A. Sullan, G. C. Walker, E. Kumacheva, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 527–538.
- [70] L. B. Zhao, L. Pan, K. Zhang, S. S. Guo, W. Liu, Y. Wang, Y. Chen, X. Z. Zhao, H. L. W. Chan, *Lab Chip* **2009**, 9, 2981–2986.
- [71] M. Kierstan, C. Bucke, *Biotechnol. Bioeng.* **1977**, 19, 387–397.
- [72] J. Klein, J. Stock, K.-D. Vorlop, *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1983**, 18, 86–91.
- [73] O. Smidsrod, G. Skjakbraek, *Trends Biotechnol.* **1990**, 8, 71–78.
- [74] A. D. Augst, H. Joon Kong, D. J. Mooney, *Macromol. Biosci.* **2006**, 6, 623–633.
- [75] R. Perez-Castillejos, *Mater. Today* **2010**, 13, 32–41.
- [76] S. Fu, A. Thacker, D. Sperger, R. Boni, S. Velankar, E. Munson, L. Block, *AAPS PharmSciTech* **2011**, 12, 449–449.
- [77] M. J. Paszek, N. Zahir, K. R. Johnson, J. N. Lakin, G. I. Rozenberg, A. Gefen, C. A. Reinhart-King, S. S. Margulies, M. Dembo, D. Boettiger, D. A. Hammer, V. M. Weaver, *Cancer Cell* **2005**, 8, 241–254.
- [78] T. Ota, T. W. Gilbert, D. Schwartzman, C. F. McTiernan, T. Kitajima, Y. Ito, Y. Sawa, S. F. Badyalak, M. A. Zenati, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2008**, 136, 1309–1317.
- [79] J. Zhang, R. J. Coulston, S. T. Jones, J. Geng, O. A. Scherman, C. Abell, *Science* **2012**, 335, 690–694.
- [80] T. Rossow, S. Bayer, R. Albrecht, C. C. Tzschucke, S. Seiffert, *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, 34, 1401–1407.

- [81] H. Zhang, E. Tumarkin, R. Peerani, Z. Nie, R. M. A. Sullan, G. C. Walker, E. Kumacheva, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12205–12210.
- [82] C. Kim, S. Chung, Y. E. Kim, K. S. Lee, S. H. Lee, K. W. Oh, J. Y. Kang, *Lab Chip* **2011**, *11*, 246–252.
- [83] T. Nisisako, T. Torii, *Lab Chip* **2008**, *8*, 287–293.
- [84] M. B. Romanowsky, A. R. Abate, A. Rotem, C. Holtze, D. A. Weitz, *Lab Chip* **2012**, *12*, 802–807.
- [85] T. Nisisako, T. Andoa, T. Hatsuzawa, *Lab Chip* **2012**, *12*, 3426–3435.

## Ein moderner Klassiker!

**WILEY-VCH**



WERNER BUCKEL und REINHOLD KLEINER

### Supraleitung

Grundlagen und Anwendungen • 7., aktualis. u. erw. Aufl.

ISBN: 978-3-527-41139-9 November 2012  
512 S. mit 265 Abb. und 17 Tab. Broschur  
€ 69,-

Grundlegende Konzepte und Eigenschaften von Supraleitern, die Herstellung und Entwicklung von neuen supraleitenden Materialien sowie moderne Anwendungsbereiche sind die Schwerpunktthemen dieses Buches. Das größte Potential zur Nutzung der Supraleitung liegt in der Energietechnik. Durch seine klare Sprache und zahlreiche erläuternde Abbildungen eignet sich der Band hervorragend als einführendes Lehrbuch.

Der Schwierigkeitsgrad wird von Kapitel zu Kapitel gesteigert. So können auch Einsteiger ohne einschlägige Vorkenntnisse dem Stoff folgen. Ein unverzichtbares Lehrbuch für Physik-Studenten und Studierende der Ingenieurwissenschaften. Fachleuten in Forschung und Praxis leistet das Buch als Nachschlagewerk gute Dienste.

Besuchen Sie uns unter  
[www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)  
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: November 2012