



Christoph Hönnscheidt (Autor)
**Entwicklung kolloiddisperser Wirkstoffformulierungen auf
Basis von Biopolymeren**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7254>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



1 Einleitung und Zielsetzung

Die großen Fortschritte in der Gestaltung von Wirkstoff-beladenen Transportsystemen führen gegenwärtig zu einer bis dato nie erreichten Anwendungsbreite für therapeutische Fragestellungen [1]. Der Ursprung dieser Vehikelsysteme geht dabei auf die Zeit zurück, bei dem schwer wasserlösliche Substanzen dauerhaft in partikuläre Trägersysteme überführt werden sollten, um diese damit zu mobilisieren [2]. Bei Wirkstoffformulierungen mit therapeutischen Anwendungszielen bedeutet eine Mobilisierung des Wirkstoffes gleichermaßen die Erhöhung seiner Bioverfügbarkeit und damit eine signifikante Verbesserung gegenüber der reinen Wirksubstanz. Mit den verfahrenstechnischen Möglichkeiten lassen sich heute nicht nur problemlos kolloiddisperse Systeme herstellen, es kann darüber hinaus auch während des Herstellungsprozesses einen definierten Einfluss auf die Partikelgröße genommen werden [3]. Die Bildung von Partikeln im submikronen Größenbereich stellt hier eine besondere Herausforderung dar. Denn durch den Anstieg des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses bei kleiner werdenden Partikeln bekommen Grenzflächeneffekte stärkeren Einfluss auf das physiko-chemische Verhalten. Punktuelle Veränderungen an der Grenzfläche eines Partikels geben hier nun die ausschlaggebende Größe für die Stabilität eines kolloiddispersen Systems vor [4]. Mit der geeigneten Wahl eines funktionalen Oberflächenmoleküls ist es möglich, die Oberflächenbeschaffenheit gezielt anzupassen, so dass langzeitstabile Wirkstoffformulierungen bereitgestellt werden können. Mit Hinblick auf die Anwendbarkeit für therapeutische Zwecke bietet das vielfältige Möglichkeiten zur Gestaltung von kolloiddispersen Materialien als Wirkstoffträgersystem. Der Einbau von Substanzen mit spezifischer Rezeptor-Wechselwirkung bietet darüber hinaus die Möglichkeit, gezielt physiologische Effekte in lebenden Zellen auszulösen [5, 6]. Besonderes Interesse gilt dem selektiven Transport von Wirkstoffträgern an einen definierten Zielort. Der gezielte Transport soll eine unspezifische Verteilung von Partikeln in nicht-betroffenes Gewebe verhindern, was in der Folge die Wirksamkeit der Wirkstoffformulierung am Entzündungsherd stark erhöht und gleichzeitig das Risiko von Nebeneffekten auf ein Minimum reduziert [7–9].



Funktionale Oberflächenmoleküle sind gegenwärtig aus verschiedenen Quellen zugänglich. Es umschreibt eine Stoffgruppe von grenzflächenaktiven Substanzen, die sich vor allem durch ihren amphiphilen Charakter, bedingt durch hydrophile und hydrophobe Anteile, hervorhebt. Sie bilden die Basis zur Stabilisierung kolloiddisperser Materialien. Biopolymere besitzen mit ihren funktionalen Seitengruppen die Flexibilität, gezielt zu solchen Amphiphilen umgewandelt zu werden [10]. Sie weisen darüber hinaus eine hohe Biokompatibilität gegenüber lebenden Zellen aufgrund ihres peptidähnlichen Aufbaus auf. In der industriellen Anwendung hat die biotechnologische Herstellung von biopolymeren Materialien gegenwärtig nur einen geringen Stellenwert. Aus wirtschaftlicher Betrachtung war es lange Zeit schwierig, adäquate Mengen bereitzustellen [11]. Erst seit jüngerer Zeit wird von der Gewinnung quantitativ großer Mengen an funktionalen Biopolymeren über biotechnologische Prozesse berichtet [12]. Hinzu kommt, dass der anschließende Aufreinigungsprozess von Biopolymeren aus einer Kultivierungsbrühe meist einen sehr zeit- und kostenintensiven Aufwand darstellt [13]. Es gibt jedoch Bestrebungen, eine kontinuierliche Separation von biopolymeren Produkten in den Kultivierungsprozess zu integrieren, um den anschließenden Aufarbeitungsschritt damit zu ersetzen. Beispielhaft soll in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf das biotechnologisch zugängliche γ -Polyglutamat (γ -PGA) als biopolymeres Ausgangsmaterial gelegt werden [14]. Seine funktionalen Carboxylgruppen im polyanionischen Gerüst erlaubt es, das Biopolymer punktuell zu modifizieren [15]. Die gezielte Integration lipophiler Substanzen führt beispielsweise in Folge der hervorgerufenen amphiphilen Eigenschaften zu einer Selbstaggregation des Makromoleküls in wässriger Umgebung [16].

In vitro-Untersuchungen an humanen Zellen stellen bei der Charakterisierung von Wirkstoffformulierungen einen großen zeitlichen Aufwand dar [17]. Besonders während einer Evaluierungsphase, in der kolloiddisperse Wirkstoffformulierungen meist für ein stabiles System iterativ angepasst werden müssen, ist es notwendig, erste Informationen über das Verhalten kolloiddisperser Wirkstoffformulierungen auf lebende Zellen zu erhalten. Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse können so Wirkstoffformulierungen angepasst und gezielt weiterentwickelt werden. Um alternativ zeiteinsparende Prozesse zu etablieren, stellt der Hefestamm *Saccharomyces cerevisiae* für physiologische Untersuchungen ein geeignetes biologisches System dar. Der eukaryotische Einzeller ähnelt seiner Struktur und seinem Metabolismus stark denen humaner Zellen [18]. Mit einer Generationszeit von

durchschnittlich 90 min kann Probenmaterial für *in vitro*-Untersuchungen innerhalb weniger Stunden zur Verfügung gestellt werden, was die Hefe zu einer potentiellen Alternative für nicht-klinische Voruntersuchungen macht [19]. Als Modell einer derartigen *in vitro*-Untersuchung soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von kolloiddispersen Wirkstoffformulierungen auf oxidativ gestresste Hefezellen untersucht werden. Metabolisch lässt sich oxidativer Stress auf ein Übermaß an vorliegenden reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zurückführen [20]. ROS sind freie Radikale, die in Folge einer erhöhten Präsenz in der Zelle unspezifische Schäden verursachen und damit am Ausbruch unterschiedlicher Dysfunktionen beteiligt sein können [21, 22]. Der metabolische Nachweis eines stressmindernden Effektes über extrinsisch zugeführtes Ubichinon scheint hier einen vielversprechenden Ansatz gegenüber ROS darzustellen. Durch seine stark lipophilen Eigenschaften ist es aber notwendig, den Radikalfänger in eine kolloiddisperse Wirkstoffformulierung zu überführen, in der es seine potentiell stressmindernde Wirkung entfalten kann [23].

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit besteht im Einzelnen darin, ein ganzheitliches Abbild von der Wirkung kolloiddisperser Wirkstoffformulierungen auf lebende Zellen zu schaffen. Dazu müssen fachübergreifende Entwicklungsschritte etabliert und optimiert werden. Zur Bildung funktionaler Amphiphile muss γ -PGA als Ausgangsmaterial in quantitativ hohen Mengen biotechnologisch zur Verfügung gestellt werden. Das impliziert sowohl die Optimierung des Kultivierungsprozesses von *Bacillus licheniformis*, als auch den anschließenden Aufreinigungsprozess. Darüber hinaus interessiert auch eine Kultivierung mit integrierter Produktseparation des Biopolymers während des laufenden Batch-Prozesses. Bei erfolgreicher Umsetzung würde dies den zeit- und kostenaufwändigen Aufreinigungsprozess über die in dieser Arbeit angewandte Kupfer-Komplex-Präzipitation ersetzen.

γ -PGA bietet durch seine chemische Natur als Poly-Anion die Möglichkeit, gezielt an seinen funktionalen Carboxylgruppen modifiziert zu werden. In einem ersten Schritt müssen zur Schaffung eines grenzflächenaktiven Amphiphils dem Biopolymer daher lipophile Eigenschaften übertragen werden. Der hydrophobe Anteil im Makromolekül führt in der Folge durch Selbstaggregation in wässriger Umgebung zu Assoziationskolloiden. In einem weiteren Schritt soll darüber hinaus eine sterisch abschirmende Komponente an das γ -PGA-Derivat gekoppelt werden, was den Partikeln seine Stabilität unter physiologischen Bedingungen gewährleistet.



Zur Durchführung der *in vitro*-Untersuchungen muss sichergestellt werden, dass die eingesetzten Wirkstoffformulierungen bestimmten Qualitätsmerkmalen entsprechen. Die physiko-chemische Stabilität bildet dafür die wohl wichtigste Voraussetzung. Instabile Wirkstoffformulierungen kollabieren im physiologischen Umfeld, was zu einer starken Reduktion der Bioverfügbarkeit und damit der Wirksamkeit auf lebende Zellen führen kann. Umfassende Untersuchungen physiko-chemischen Hintergrunds müssen eine Stabilität unter den verschiedenen Bedingungen nachweisen.

Mit der Durchführung von reproduzierbaren *in vitro*-Untersuchungen am Hefestamm *S. cerevisiae* können aussagekräftige Informationen über die Wirksamkeit der kolloiddispersen Formulierungen erhalten werden. Um stets gleichbleibenden Bedingungen gerecht zu werden, müssen dazu bestimmte Voraussetzungen geschaffen werden. Die Erweiterung eines Batch-Prozesses zu einem sequentiellen Fed Batch-System scheint für diese Fragestellung eine ideale Lösung zu sein. Damit kann sichergestellt werden, dass bei allen Probennahmen die Hefezellen stets den gleichen Bedingungen unterliegen und somit eine konstante metabolische Aktivität bei *in vitro*-Untersuchungen aufweisen. Daneben müssen Hefezellen bestimmten morphologischen Charakteristika entsprechen, da diese von sehr unterschiedlicher Natur sein können. Unter Verwendung der entwickelten Wirkstoffformulierungen werden im Zuge von *in vitro*-Untersuchungen an einer gezielt oxidativ gestressten Hefe stressmindernde Effekte auf metabolischer Ebene charakterisiert, die das vielversprechende Potential von maßgeschneiderten Wirkstoffformulierungen aufzeigen soll.

2 Aktueller Stand der Forschung kolloidaler Wirkstofftransportsysteme

Gegenwärtig stellt die Entwicklung potentieller Wirkstoffe neue Herausforderungen an die verfahrenstechnische Umsetzung zu geeigneten Darreichungsformen dar. Die zum Teil chemisch maßgeschneiderten sowie pflanzlichen Wirkstoffe können mittlerweile gezielt zur Aktivierung oder Inhibierung bei bestimmten pharmazeutischen Fragestellungen eingesetzt werden [24]. Allerdings stehen demgegenüber oftmals die physiko-chemischen Eigenschaften der Wirksubstanzen. Je komplexer die molekulare Struktur einer aktiven Substanz ist, desto stärker wirken intramolekulare van-der-Waals-Kräfte. Infolgedessen sinkt bei steigendem Einfluss der hydrophoben Anziehungskräfte die Wasserlöslichkeit, die wiederum im direkten Zusammenhang mit einer Reduktion der Bioverfügbarkeit steht [25]. Um dennoch das Potential eines derartigen Wirkstoffes effektiv nutzen zu können, ist in besonderem Maße die Entwicklung zu geeigneten Darreichungsformen erforderlich. Auf Basis der Solubilisierung wie auch der Verkapselung von Wirkstoffen bieten stabilisierte Transportsysteme die Möglichkeit, diese Löslichkeitsbarriere zu überwinden [26, 27]. Die Mobilität eines Wirkstoffträgers befähigt nunmehr die aktive Substanz an den Zielort zu gelangen und dort seine Wirkung zu entfalten [28]. Aufgrund des besonderen Anspruchs an eine pharmaverfahrenstechnische Umsetzung wird der galenischen Weiterentwicklung von Transportsystemen daher eine besondere Schlüsselrolle zugeordnet, auf der im Speziellen in dieser Arbeit eingegangen wird.

2.1 Eigenschaften von kolloiddispersen Materialien

2.1.1 Einteilung von dispersen Stoffen

Aufgrund des vielseitigen Erscheinungsbildes von Partikeln in heterophasigen Systemen ist es zwangsläufig notwendig, diese nach bestimmten Merkmalen voneinander abzugrenzen. Morphologische Unterschiede im Aufbau eines Partikels stellen hier unter Angabe von Äquivalentdurchmessern eine ideale Möglichkeit dar

[29]. Aussagekräftige Informationen sind über den Struktur- und Formfaktor erhältlich. Der Strukturfaktor beschreibt die Partikelgröße durch Angabe des Durchmessers volumengleicher Kugeln (d_V) nach Gl. (1), wobei V das Volumen des Partikels ist.

$$d_V = \sqrt[3]{\frac{6 \cdot V}{\pi}} \quad (1)$$

Der Formfaktor nach Wadell hingegen beschreibt die Sphärizität (Ψ_{Wa}) nach Gl. (2) eines Partikels [29].

$$\Psi_{Wa} = \Psi_{V,S}^2 = \frac{d_V^2 \cdot \pi}{S} = \left(\frac{d_V}{d_S}\right)^2 \leq 1 \quad (2)$$

Die dimensionslose Kennzahl Ψ_{Wa} errechnet sich aus der zweiten Potenz des Quotienten anhand der äquivalenten Durchmesser von volumen- (d_V) und oberflächengleicher Kugel (d_S). Die Größe S stellt dabei die Oberfläche des Partikels dar. Kugelförmige Partikeln besitzen nach dieser Definition einen maximalen Wert von 1. Neben dieser parameterdefinierten Partikeldifferenzierung gibt es darüber hinaus grundsätzlich weitere Möglichkeiten, Partikeln bezüglich ihrer Materialien im Kern und auf der Grenzfläche weiter voneinander zu unterscheiden. Basierend auf der prinzipiellen Gleichheit der in dieser Arbeit eingesetzten organischen Materialien kann aber auf solch eine weitere Abgrenzung verzichtet werden.

Abb. 1 stellt schematisch die Unterscheidung von Partikelmerkmalen dar. Diese beziehen sich auf den Strukturfaktor (d_V) gegenüber dem Formfaktor (Ψ_{Wa}). Partikelgrößen von $d_V < 0,001 \mu\text{m}$ gehören definitionsgemäß nicht zur Gruppe heterophasiger Systeme. Diese Gruppe wird stattdessen dem Zustand einer echten Lösung zugeordnet. Hier liegt eine homogene Phase eines Stoffgemisches vor. Eine kolloiddisperse Phase kennzeichnet sich durch die Anwesenheit von Partikeln mit einem Partikeldurchmesser von $0,001 \leq d_V \leq 1,0 \mu\text{m}$ innerhalb eines mesoskopischen Systems [29]. Aus Abb. 1 lässt sich darüber hinaus erkennen, dass innerhalb dieser Gruppierung eine Vielzahl weiterer Unterteilungen notwendig ist. Die

Kriterien basieren dabei stark auf den zunehmenden Einfluss von Grenzflächeneffekten bei Partikeln mit kleiner werdenden Durchmesser [30]. Der Anstieg von Grenzflächeneffekten ist grundsätzlich auf die Einwirkung verschiedener Kräfte zurückzuführen. Dazu gehören die elektrostatische und Born-Abstoßung sowie die anziehende van-der-Waals-Kraft. Daneben spielt die Debye-Länge durch die Solvation an der Grenzfläche eine wichtige Rolle. Im Größenbereich von $0,001 \leq d_v \leq 0,100 \mu\text{m}$ besitzen diese Kräfte einen besonders großen Einfluss auf das physiko-chemische Verhalten von Partikeln.

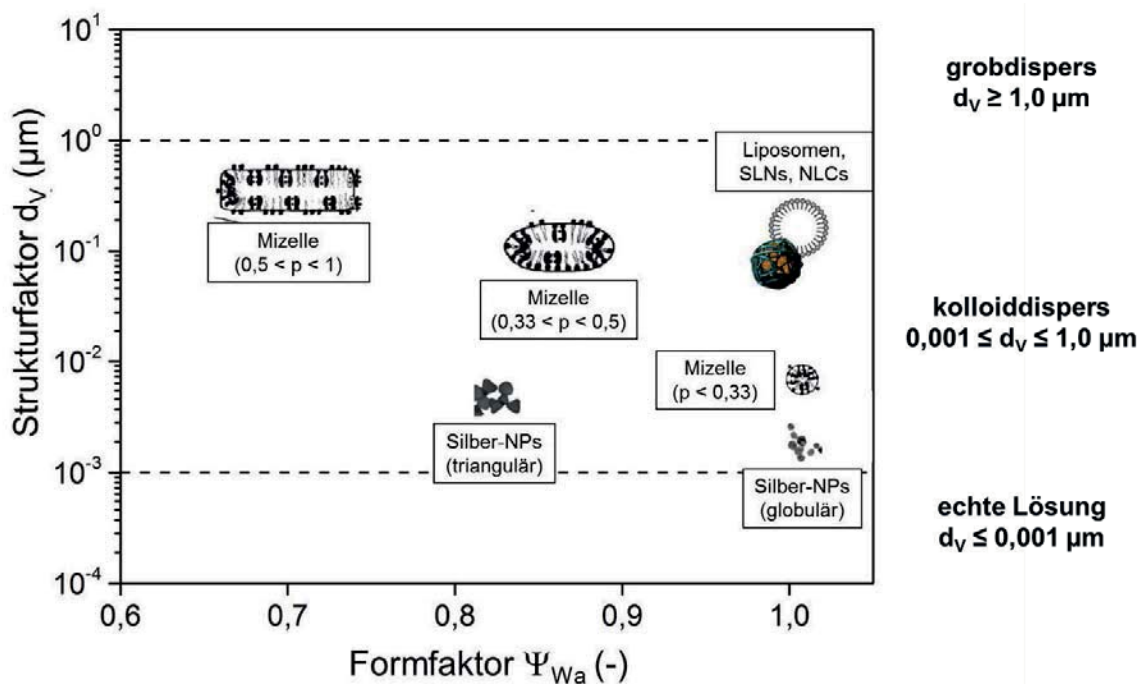


Abb. 1. Schematische Unterteilung verschiedener Partikelformen. Aufspaltung über Struktur- (d_v) und Formfaktor (Ψ_{Wa}), wobei p den Packungsparameter beschreibt.

Durch das stetig wachsende Interesse an partikulären Systemen im 20. Jahrhundert ist es zwangsläufig notwendig geworden, aus der Gruppe kolloiddisperser Materialien eine weitere Gruppe für Partikeln innerhalb dieses Größenbereiches zu schaffen. Heute ist diese Gruppe ganz selbstverständlich unter dem Synonym der *Nanopartikeln* bekannt. Ihnen gilt seither ein besonderes Interesse in der Forschung. Nanopartikeln aus anorganischen Materialien können aufgrund ihres großen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses (S/V) völlig unterschiedliche physiko-chemische und spektroskopische Eigenschaften bei abweichenden Partikelgrößen

gleichen Materials aufweisen [31–34]. Beispielhaft seien hier Partikelplasmonen aus reinen Metallen aufgrund ihres hohen Bekanntheitsgrades erwähnt. Solche Partikeln mit hinreichend kleinem Durchmesser besitzen ein Extinktionsmaximum bei einer charakteristischen Plasmonen-Resonanzfrequenz. Die Frequenz ändert sich bei abweichendem Durchmesser des Partikels, was bei einigen metallischen Partikeln zu einer Verlagerung des Maximums in den sichtbaren Wellenlängenbereich zur Folge hat. Daraus resultiert eine charakteristische Farbgebung der Dispersion. Als konkrete Beispiele seien hier Partikelformulierungen aus den Metallen Gold (Au) [35, 36], Silber (Ag) [37] und Kupfer (Cu) [38] genannt. Das Extinktionsmaximum ist darüber hinaus von dessen Form des Primärpartikels abhängig, was die Bedeutsamkeit der Morphologie auf spektroskopische Eigenschaften unterstreicht. Eine Dispersion mit sphärischen Silbernanopartikeln besitzt eine augenscheinlich gelbe Farbe, wohingegen eine Dispersion mit triangulären Silbernanopartikeln blau erscheint [39]. Ein anderes bekanntes und sehr oft umgesetztes nano-basiertes System ist das der Quanten-Dots [40, 41]. Diese Nanomaterialien spielen besonders bei physiologischen Untersuchungen im nanoskopischen Bereich eine wichtige Rolle, die zur Aufklärung von elementaren Prozessen dienen soll [42, 43]. Bei organischen Materialien dieser Größenordnungen spielen besonders die o/w-Mizellen eine bedeutsame kommerzielle Rolle. o/w-Mizellen formen sich bei Anwesenheit von Tensiden mit amphiphilen Eigenschaften [44]. Amphiphile Substanzen sind grenzflächenaktive Moleküle, die eine Tendenz zur Anlagerung an Grenzflächen oder Oberflächen besitzen [45]. Diese wird durch eine Kombination aus hydrophilen sowie hydrophoben Eigenschaften innerhalb eines Moleküls hervorgerufen. In der Folge senken amphiphile Tenside in Lösung die Grenzflächenspannung (σ) bis zur vollständigen Oberflächenbelegung [46]. Der Aufbau eines amphiphilen Tensids kann dabei sehr vielfältig sein. o/w-Mizellen werden in großen Mengen für die Reinigung von Oberflächen und als Zusatz in Shampoos eingesetzt. Strukturell sind Größe und Morphologie das Resultat einer flexibel vorliegenden Dynamik, die durch einen selbstaggregierenden Charakter des amphiphilen Tensids hervorgerufen wird. Der Prozess einer Selbstaggregation setzt bei Überschreitung der kritischen Mizellen-Konzentration (cmc) ein, die stark von der chemischen Natur des Amphiphils abhängt [47]. Oberhalb stofflich charakteristischer Konzentrationen bilden sich Mizellen als neue Phase aus, ohne dass sich das chemische Potential weiter ändert. Bei Erhöhung der Konzentration bleibt somit die Grenzflächenspannung gleich. Sie stellt eine physikalisch messbare, charakteristische Größe dar. Anhand dessen können

Tenside auf ihre Effizienz und Effektivität unterschieden werden. Die Triebkraft einer Selbstaggregation wird ursächlich durch den hydrophoben Effekt in einem hydrophilen Molekül hervorgerufen [48]. Die Bildung von Assoziationskolloiden ist dabei entropisch bevorzugt [49]. Durch die Summe des gesamten Energieeintrags kann so eine langzeitstabile Dispersion ausgebildet werden [50, 51]. Bekannte Beispiele für hochkomplex angeordnete Supramoleküle kleinster Größe finden sich in der Natur in Form von gefalteten Proteinen (Tertiärstrukturen) und Proteinkomplexen (Quartärstrukturen) wieder [52]. Neben den spezifisch kovalenten Querverknüpfungen ist es primär der Anteil hydrophiler und hydrophober Aminosäureseitenketten, der die treibende Kraft für eine selbstaggregierende Faltung darstellt [53]. Bei chemisch zugänglichen Polymeren gehören nanoskalige Gauß-Knäuel wie Polystyrole (Latexkügelchen) [54] oder die Pluronic [55] zu den derzeit im Fokus der Forschung stehenden Materialien.

Eine Weiterentwicklung der mizellaren Assoziationskolloide stellt die Gruppe der Liposomen dar [56]. Durch ihren komplexeren Aufbau besitzt diese Gruppe von kolloiddispersen Materialien Partikelgrößen in einem Bereich von $0,1 \leq d_v < 1,0 \mu\text{m}$. Physiko-chemisch bestehen liposomale Formulierungen aus einer grenzflächenaktiven Doppelschichtmembran, was grundsätzlich dem Erscheinungsbild eines w/o/w-Vesikels entspricht [45]. Zur Bildung eines Vesikels müssen einige Bedingungen erfüllt sein, die zu einer bestimmten Krümmung führen. Dabei spielt der sogenannte Packungsparameter (p) nach Gl. (3) eine entscheidende Rolle.

$$p = \frac{v_s}{a_s \cdot L} \quad (3)$$

Dieser beschreibt das Verhältnis aus dem Volumen (v_s), dem Kopfgruppenplatzbedarf (a_s) und der Länge (L) eines Amphiphils. Der Wert definiert eine bevorzugte Krümmung der Moleküle an der Grenzfläche, woraus Aggregationsformen vorausgesagt werden können. **Tab. 1** zeigt dazu charakteristische Richtwerte auf.

Tab. 1. Beispiele charakteristischer Packungsparameter unterschiedlicher Strukturen.

Kugel	Zylinder	Doppelschichtmembran
$p < 0,33$	$0,33 < p < 0,5$	$0,5 < p < 1$

Durch gezielte Beimischungen bestimmter Substanzen kann so eine festgelegte Struktur in einer Mischung erzeugt werden. Liposomen sind aufgrund ihrer Fähigkeit in Gewebe zu penetrieren in der Forschung von besonderem Interesse [57]. Sie können gezielt als Transportsysteme für pharmazeutisch aktive Wirkstoffe genutzt werden. Der umfassende Einsatz als solches begründet sich aus deren physikochemischen Eigenschaft der Solubilisierung von hydrophilen Wirkstoffen im wässrigen Kern sowie hydrophoben Wirkstoffen in der lipophilen Doppelschichtmembran [58]. Durch Größe und Beschaffenheit der Grenzfläche werden sie oft als Strategiemittel zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke [59–61] oder auch zur topischen Zellpenetration des *stratum corneums* der Haut eingesetzt [62, 63]. Neben den vielversprechenden Potentialen der Liposome begleiten diese Partikel, jedoch zum Nachteil, eine verstärkte Wahrscheinlichkeit zur Koaleszenz [64]. Diese resultiert aus ihrem strukturell dynamischen Aufbau. Um die Stabilität derartiger Transportsysteme dennoch gewährleisten zu können wurden Alternativen zu den bestehenden kolloiddispersen Systemen weiterentwickelt. Dazu gehören die Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) und die Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) [65]. Diese Gruppe von kolloiddispersen Materialien unterscheidet sich von den Liposomen durch seinen ausschließlich hydrophoben Kern, der entweder in festem oder flüssigem Zustand vorliegen kann, und seiner flexiblen Oberflächenbeschaffenheit, **Abb. 2**.

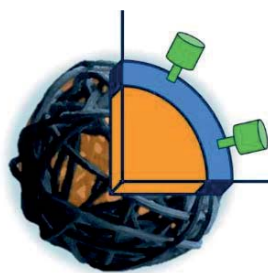


Abb. 2. Schematischer Aufbau von SLNs bzw. NLCs. Der hydrophobe Kern (orange) ist umgeben vom grenzflächenaktiven Amphiphil (blau). An den funktionalen Gruppen eines Amphiphils können Komponenten (grün) selektiv gekoppelt werden, die sterisch stabilisierende und/oder penetrierende Eigenschaften besitzen können.