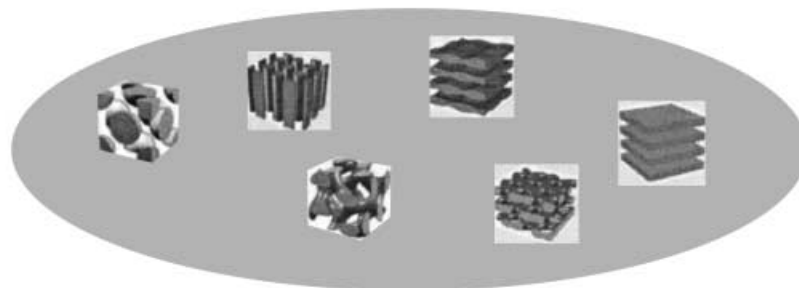
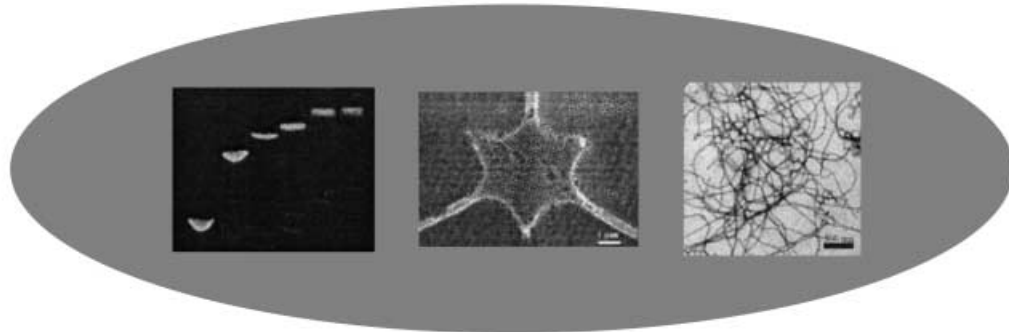


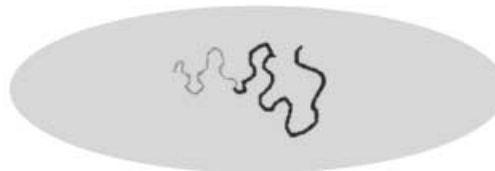
# Funktionale Strukturhierarchien aus selbstorganisierenden Polymeren



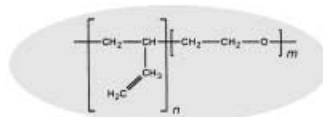
$\mu\text{m}$



$\text{nm}$



$\text{\AA}$



# Von selbstorganisierenden Polymeren zu Nanohybrid- und Biomaterialien

Stephan Förster\* und Thomas Plantenberg

Durch Selbstorganisation bilden Blockcopolymere eine Vielzahl von Überstrukturen mit charakteristischen Abmessungen im Bereich von wenigen Nanometern bis hin zu mehreren Mikrometern. Durch das Zusammenspiel von Supramolekularer Physik und Chemie ergeben sich dabei neue Ansatzpunkte, anorganische, organische

und biologische Strukturen herzustellen und zu funktionalen Einheiten zu kombinieren. Anwendungen im Bereich der Materialforschung und der Molekularbiologie werden zurzeit intensiv untersucht. Der Einsatzbereich erstreckt sich dabei von der Herstellung anorganischer Nanopartikel (Metalle, Halbleiter, Magnete) und meso-

poröser Materialien bis hin zu Aufnahme-/Freisetzungssystemen in der Chemo- und Gentherapie.

**Stichwörter:** Amphiphile • Hybridmaterialien • Nanostrukturen • Polymere • Selbstorganisation

## 1. Einleitung

Die Materialwissenschaften beschäftigen sich heute zunehmend mit Nanostrukturen, d.h. Strukturen mit typischen Abmessungen zwischen 1 und 100 nm. Dieser Bereich wird auch als mesoskopischer Bereich bezeichnet, da er sich zwischen dem mikroskopischen Bereich der Atome und Moleküle und dem makroskopischen Bereich der Festkörper befindet. Festkörperphysik und Elektronik stoßen mit Lithographie und Ätztechniken in den Bereich der Nanostrukturen vor (Top-down-Ansatz). So werden auf einem 1-GB-Chip Strukturen mit einer typischen Abmessung von ca. 200 nm gefertigt. Für die Anfertigung sehr viel kleinerer Strukturen sind lithographischen Techniken wegen der starken UV-Absorption der Beschichtungsmaterialien natürliche Grenzen gesetzt. Zum Aufbau kleinerer Strukturen kann die Natur als Vorbild dienen. Hier werden durch Selbstorganisation und Kompartimentbildung einzelne Moleküle in größere Funktionseinheiten und Strukturhierarchien integriert (Bottom-up-Ansatz). Das Auffinden von Konzepten, die es ermöglichen, Moleküle so zu strukturieren, dass sie durch Selbstorganisation funktionale Überstrukturen bilden, ist eine der großen gegenwärtigen Herausforderungen an Physik, Chemie und Materialforschung.

In diesem Aufsatz soll ein Überblick über die grundlegenden Prinzipien der Selbstorganisation gegeben werden, wie

sie in den letzten Jahren vor allem in der Makromolekularen Chemie entwickelt und in den Bereich der Materialforschung übertragen wurden. Dabei soll auch die enge Verflechtung zwischen Supramolekularer Chemie und Supramolekularer Physik aufgezeigt werden. Bei den diskutierten Verbindungen handelt es sich meist um einfache Moleküle, aus denen sich durch Selbstorganisation eine Vielfalt von Überstrukturen aufbauen lässt. Eine chemische Funktionalisierung ist auf allen Ebenen einer Strukturhierarchie möglich und führt zu funktionalen Materialien für die Katalyse, die Elektrooptik, Hochleistungskeramiken sowie die Chemo- und Gentherapie. Es können dabei anorganische, organische und biologische Materialien zu funktionalen Systemen kombiniert werden. Oft ist es nötig, Top-down- mit Bottom-up-Strategien zu verbinden, um Strukturen über mehrere Größenskalen zu realisieren.

## 2. Selbstorganisation

Während technische Systeme durch Menschen organisiert werden, organisieren sich viele natürliche Systeme durch interne Prozesse selbst. Ordnung durch Selbstorganisation ist ein Phänomen, das Wissenschaftler der unterschiedlichsten Forschungsrichtungen fasziniert.

In den verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen werden die unterschiedlichsten Phänomene unter dem Gesichtspunkt der Selbstorganisation betrachtet. Dabei werden etwas voneinander abweichende Definitionen verwendet. Die folgende Auswahl ist der einschlägigen Literatur entnommen:<sup>[1-3]</sup>

- Chemie: Selbstorganisation = Bezeichnung für die Erscheinung, dass aus den Komponenten eines Systems durch

[\*] Prof. Dr. S. Förster, Dipl.-Chem. T. Plantenberg  
Institut für Physikalische Chemie  
Universität Hamburg  
Bundesstraße 45, 20146 Hamburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 40-42838-3452  
E-mail: forster@chemie.uni-hamburg.de

nichtkovalente Kräfte spontan definierte Strukturen entstehen („self-assembly“), z. B. in Flüssigkristallen, Micellen, oszillierenden Reaktionen.

- Biologie: Selbstorganisation = unter geeigneten Umweltbedingungen spontan und allein aufgrund der jeweiligen Moleküleigenschaft, d. h. ohne Wirkung äußerer Faktoren, erfolgende Bildung komplexer Strukturen, z. B. Proteinfaltung, Bildung von Lipiddoppelschichten, Morphogenese.
- Physik: Selbstorganisation = spontanes Entstehen von neuen räumlichen und zeitlichen Strukturen in komplexen Systemen, das auf das kooperative Wirken von Teilsystemen zurückgeht, z. B. Ferromagnetismus, Supraleitung, Konvektionszellen.

In einem weitergehenden Sinne werden auch die verschiedenen Stufen der Evolution der Materie von der Entwicklung des Universums bis zur Bildung biologischer Makromoleküle und zur Entstehung des Lebens als Verkettung elementarer Prozesse der Selbstorganisation verstanden.

Trotz der Unterschiedlichkeit der betrachteten Phänomene gibt es eine grundsätzliche Gemeinsamkeit: Allen gemein ist die Tatsache, dass ein System bei der Selbstorganisation Eigenschaften (z. B. Ordnung) entwickelt, die es vorher nicht hatte. Diese Entwicklung kann durch die Theorie der spontanen Symmetriebrechung beschrieben werden.<sup>[3]</sup> Ein isotropes, homogenes System hat eine hohe Symmetrie, d. h., es gibt sehr viele Symmetrieeoperationen (z. B. Drehungen, Spiegelungen), die das System in sich selbst überführen. Wenn das System von einem isotropen in einen orientierten Zustand übergeht, so gehen Symmetrieelemente verloren – die Symmetrie wird gebrochen. Die Symmetriebrechung ist immer mit dem Entstehen einer neuen Systemeigenschaft verbunden. Dies zeigt sich formal darin, dass die Zustandsgleichung des Systems eine neue zusätzliche Variable, den Ordnungsparameter, erhält. Er beschreibt den Orientierungs- oder Ordnungsgrad eines Systems. Die Theorie beschreibt nicht nur ganz allgemein, dass es die Entwicklung neuer Eigenschaften gibt, sondern auch, um welche es sich handelt und wie sie entstehen.

Ein Unterscheidungsmerkmal von Materialien ist die Einteilung in Gleichgewichtssysteme (z. B. Flüssigkristalle, Lipiddoppelschichten, ferromagnetische Materialien) und Nichtgleichgewichtssysteme (z. B. Konvektionszellen, oszillierende Reaktionen). Bei Gleichgewichtssystemen ist die Symmetriebrechung mit einem Phasenübergang, bei Nichtgleichgewichtssystemen mit einer dynamischen Instabilität verbunden. In Systemen weitab vom thermodynamischen Gleichgewicht führen dynamische Instabilitäten zur Bildung geordneter, dissipativer Strukturen. So wird z. B. bei Turbulenz oder Konvektion die Bildung regelmäßig angeordneter Konvektionszellen (Bénard-Zellen) oder Strömungswirbel (Taylor-Wirbel) beobachtet. Während sich bei Gleichgewichtssystemen nach dem Phasenübergang ein stabiler Zustand bildet, sind dissipative Strukturen labil und entwickeln sich in zunehmend komplexere und chaotische Zustände. Nichtgleichgewichtssysteme sind sehr faszinierend und Gegenstand umfangreicher Forschungen, für den Aufbau funktionaler Materialien aber wenig geeignet. Deshalb soll im Folgenden nicht weiter auf sie eingegangen werden.

## 2.1. Prinzipien der Selbstorganisation

Bei der spontanen Symmetriebrechung lässt sich der Übergang vom ungeordneten in den geordneten Zustand durch einen Ordnungsparameter  $\eta$  beschreiben, der den Ordnungsgrad der Phase angibt. Definitionsgemäß beträgt der Ordnungsparameter in der vollständig ungeordneten Phase  $\eta = 0$ , wird beim Symmetriebruch und dem Übergang in die geordnete Phase von Null verschieden und nimmt für die ideal geordnete Phase den Wert  $\eta = 1$  an. Diese Definition hat sich als nützlich erwiesen für die Beschreibung von Ordnungsvorgängen in weiten Bereichen der kondensierten Materie, z. B. bei Flüssigkristallen, Ferromagneten, Ferroelektrika, Supraleitern und Superfluiden.

Der Übergang von einer ungeordneten in eine geordnete Phase erfolgt durch Veränderung thermodynamischer oder

*Stephan Förster studierte Chemie an der Universität Mainz und der University of Toronto, Canada. Er fertigte seine Diplom- und Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz unter Anleitung von Prof. G. Wegner und Prof. M. Schmidt an. Nach der Promotion 1992 arbeitete er als Postdoktorand an der University of Minnesota, Minneapolis, bei Prof. F. S. Bates. 1993 wurde er Projektleiter am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung (Teltow/Golm) in der Gruppe von Prof. M. Antonietti. 1998 erhielt er den Dr.-Hermann-Schnell-Preis der GDCh. Nach seiner Habilitation an der Universität Potsdam 1999 nahm er den Ruf auf den Lehrstuhl für Physikalische Chemie an der Universität Hamburg an.*



S. Förster



T. Plantenberg

*Thomas Plantenberg studierte Chemie an den Universitäten Köln und Potsdam. Er fertigte seine Diplomarbeit auf dem Gebiet der Polyelektrolyte bei Prof. J. Kötz an der Universität Potsdam an. Er promovierte zurzeit an der Universität Hamburg in der Arbeitsgruppe von Prof. Förster auf dem Gebiet der Polyelektrolytmicellen.*

physikalischer Feldgrößen. Dazu gehören Änderungen der Temperatur und des chemischen Potentials (Konzentration, pH-Wert, Salzzusatz), mechanischer Felder (Druck, Scherung, Dehnung, Ultraschall) sowie elektrischer und magnetischer Felder. Systeme, die auf Änderung bestimmter Feldgrößen mit einem Phasenübergang und damit einer sprunghaften Änderung ihrer Eigenschaften reagieren, werden auch Aktuatoren genannt. Diese spielen bei vielen pharmakologischen Anwendungen eine große Rolle, bei denen durch Änderungen von Salzkonzentration, pH-Wert, Temperatur oder Anwendung von Ultraschall Wirkstoffe gezielt freigesetzt werden können (siehe Abschnitt 5).

Der geordnete Zustand zeichnet sich durch eine Lokalisierung einzelner Moleküle auf eingegrenzte räumliche Bereiche aus. Dabei kann es sich um einen Gitterplatz in einem Kristall oder die Position in der dreidimensionalen Struktur eines Proteins handeln. Mit einer Lokalisierung geht immer eine Verringerung der Zahl der realisierbaren Zustände und damit ein Entropieverlust einher. Aufgrund des entsprechenden Beitrags  $T\Delta S$  zur Freien Energie spielt die Temperatur immer eine wichtige Rolle bei Phasenübergängen zwischen unterschiedlichen Ordnungszuständen. Außer der Temperatur können auch externe Felder  $E$  den Ordnungsgrad und die Phasenübergänge beeinflussen.

Bei welcher Feldstärke und Temperatur die Phasenübergänge stattfinden, kann in Form eines Phasendiagramms dargestellt werden (Abbildung 1). Auf der Temperaturachse

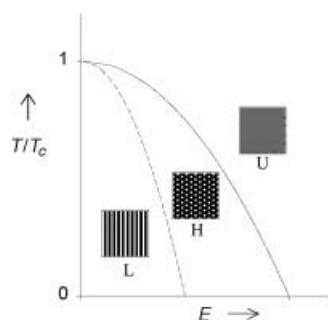


Abbildung 1. Übergang von einer ungeordneten Phase (U) in geordnete Phasen (H, L) durch Änderung der Temperatur  $T$  und des externen Feldes  $E$ .  $T_c$  ist die kritische Temperatur, oberhalb der keine geordneten Phasen auftreten. Der Übergang  $U \rightarrow H, L$  entspricht einer Selbstorganisation.

ist die kritische Temperatur  $T_c$  angegeben, oberhalb der das System ungeordnet ist. Bei Unterschreitung der kritischen Temperatur können Phasenübergänge von der ungeordneten Phase (U) in verschiedene geordnete Phasen (L, H) stattfinden. Diese Phasenübergänge sind mit einer Selbstorganisation des Systems verbunden. Der Stabilitätsbereich der Phasen lässt sich dem Phasendiagramm entnehmen. Durch Variation von Temperatur und Feldstärke können unterschiedliche Ordnungsstrukturen für ein und dasselbe Material erzeugt werden. Diese Variabilität ist von großem Vorteil bei der Herstellung und Optimierung von Materialien.

Die beiden Phasen L und H in Abbildung 1 sind Beispiele für Systeme mit räumlich modulierten Ordnungsparametern  $\eta(x)$ . In einfachen Fällen lässt sich dies durch eine Sinusfunktion  $\eta(x) = \eta_0 \sin(2\pi x/d)$  beschreiben.  $\eta_0$  gibt dabei die Am-

plitude des Ordnungsparameters und  $d$  die Periodenlänge, d.h. die Längenskala dieses Profils an. Die Strukturen in Abbildung 1 wurden einfach durch Überlagerung solcher Sinusfunktionen erzeugt.<sup>[4]</sup> Ein solcher Ordnungsparameter  $\eta(x)$  beschreibt die räumliche Verteilung zweier Zustände A und B in einem binären Zustandssystem. Dabei kann es sich um Spinzustände ( $\uparrow \downarrow$ , Ferromagnetismus), elektrische Polarisation (+ −, Ferroelektrizität) oder die räumliche Verteilung von Molekülen A und B in flüssigkristallinen Systemen handeln.

Interessant ist nicht nur die gezielte Erzeugung unterschiedlich modulierter Strukturen, sondern auch die Variation der Längenskala  $d$ . Im mesoskopischen Bereich, d.h.  $1 < d < 100$  nm, können Materialeigenschaften wie Bandlückenbreite, katalytische Aktivität, Porosität, Immunreaktion oder Endocytose entscheidend von der Längenskala abhängen. Bei einfachen Systemen, wie sie nachfolgend beschrieben werden, kann die Längenskala über die Molekülgröße gesteuert werden.

## 2.2. Molekulare Voraussetzungen

Voraussetzung für die Bildung geordneter Strukturen ist das gemeinsame Vorliegen langreichweitig abstoßender und kurzreichweitig anziehender Kräfte (schematisch in Abbildung 2 gezeigt). Zwischen den A- und B-Bereichen gibt es langreichweitig abstoßende Wechselwirkungen. Aufgrund

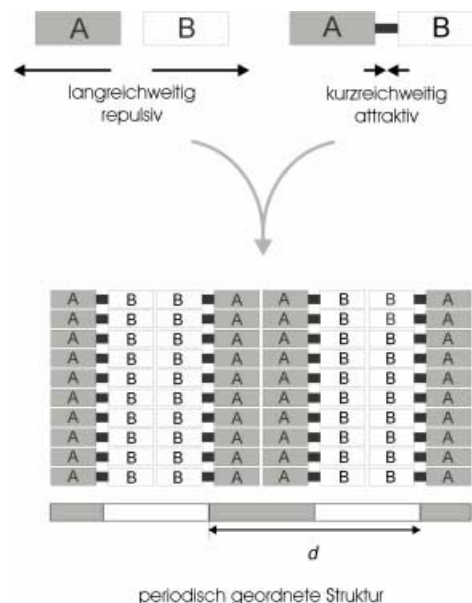


Abbildung 2. Langreichweitig abstoßende und kurzreichweitig anziehende Kräfte führen zu Selbstorganisation und zu einer geordneten Struktur ( $d$  = Periodenlänge der Struktur).

kurzreichweitig anziehender Wechselwirkungen (Bindung) können sich die beiden Bereiche jedoch nicht voneinander entfernen. Sollen möglichst viele A/B-Paare bei möglichst wenigen A-B-Kontakten im Raum verteilt werden, so ist die in Abbildung 2 dargestellte Anordnung in A- und B-Domänen günstig. Eine solche Bildung geordneter Domänen ver-

anschaulicht das Prinzip der Selbstorganisation aufgrund anziehender/abstoßender Kräftepaare.

Beispiele für solche Kräftepaare, die für die Entstehung geordneter Materialien wichtig sind, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Anziehende Wechselwirkungen können kovalente Bindungen oder die lokale Erhaltung der Elektroneutralität sein. Abstoßende Wechselwirkungen umfassen die Inkompatibilität von Polymeren, hydrophobe Wechselwirkungen und das ausgeschlossene Volumen formanisotroper Moleküle. Muss die geordnete Struktur eines Systems gleichzeitig mehreren Kräftepaaren Rechnung tragen, so spricht man von frustrierten Systemen. Diese zeichnen sich durch eine ausgeprägte Vielfalt geordneter Phasen aus (Polymorphie).

Die allgemeine Gültigkeit dieses Selbstorganisationsprinzips zeigt sich in der Bildung sehr ähnlicher geordneter Strukturen (A- und B-Domänen) in so unterschiedlichen Materialien wie Magneten, Blockcopolymeren und Flüssigkristallen (Abbildung 3).<sup>[5]</sup> Die Strukturen unterscheiden sich lediglich in ihrer Periodenlänge  $d$ , die einen Bereich von 10 nm bis 1 cm und somit sieben Größenordnungen überstreicht.

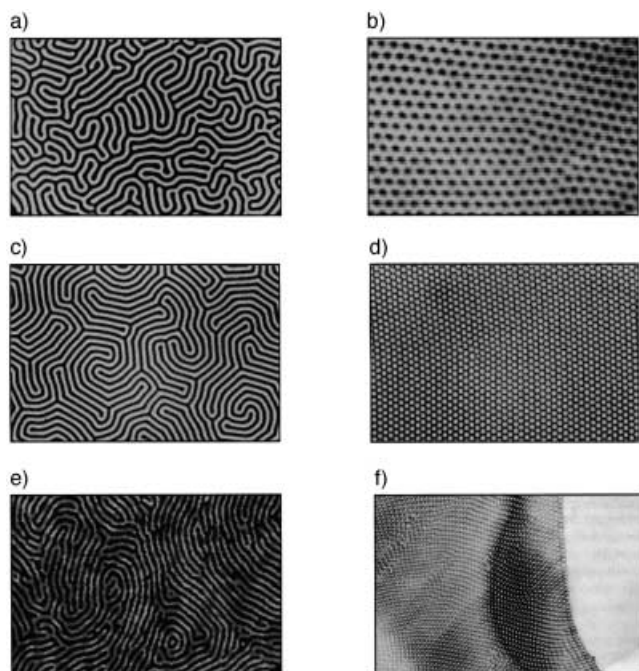


Abbildung 3. Lamellare (links) und hexagonale Domänen (rechts) in einem Ferrofluid mit a)  $d = 1$  cm, b)  $d = 4$  µm, in einem ferromagnetischen Film mit c, d)  $d = 10$  µm und in einer Blockcopolymer-Überstruktur mit e)  $d = 40$  nm, f)  $d = 16$  nm. Die Beispiele demonstrieren die Allgemeingültigkeit der Ordnungsprinzipien über Kräftepaare. (Aus Lit. [5].)

Ist die Tendenz zur Bildung geordneter Strukturen durch das Vorhandensein eines entsprechenden Kräftepaars gegeben, so stellt sich als nächstes die Frage nach Art und Periodizität der gebildeten Überstruktur. Das den Wechselwirkungen des Kräftepaars unterliegende Molekül wird sich mit anderen Molekülen so zusammenlagern, dass Domänen und Grenzflächen gebildet werden, die die Molekülform widerspiegeln. In Abbildung 4 ist das Beispiel aus Abbildung 2 noch einmal aufgegriffen. A- und B-Domänen sind durch eine Grenzfläche (gestrichelt) voneinander getrennt. Aufgrund der gestreckten Form eines A/B-Paares entstehen bevorzugt planare Grenzflächen und damit streifenförmige oder lamellare Domänen. Die Periodenlänge  $d$  der Überstruktur ergibt sich direkt aus der Größe von A- und B-Bereich.

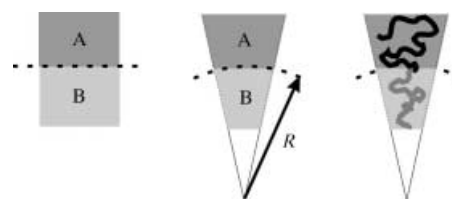


Abbildung 4. Lokale Geometrie und Krümmung von Domänen und Grenzflächen. Entscheidend für die Art der Überstruktur ist das Volumenverhältnis  $f = V_A/V_B$  der Domänen und der Krümmungsradius  $R$  der Grenzfläche. Für eine planare Grenzfläche ist  $R = \infty$ . Die Übertragung dieses Modells auf Blockcopolymere ist in der Abbildung rechts gezeigt.

Ist die B-Domäne kleiner als die A-Domäne, so ergeben sich gekrümmte Grenzflächen. Die Krümmung kann durch den Krümmungsradius  $R$  charakterisiert werden (Abbildung 4). Bei gekrümmten Grenzflächen ist nicht mehr in einfacher Weise ersichtlich, welche Topologie die Domänen der Überstruktur haben werden. Mithilfe der Differentialgeometrie lassen sich jedoch die bei gegebener Krümmung und Domänengröße möglichen Topologien und Symmetrien der Überstrukturen vorhersagen. Diese umfassen nicht nur die klassischen Überstrukturen von Kugeln, Zylindern und Lamellen, sondern auch komplizierte Minimalflächen wie G- (Gyroid), P- (plumbers nightmare) oder D-Fläche (double diamond). Diese bestehen aus bikontinuierlichen, verzweigten Domänen kubischer Symmetrie. Ihre bikontinuierliche Struktur macht sie als potentielle Materialien für Trennungsprozesse interessant.

Die Freie Energie einer Überstruktur lässt sich mit feldtheoretischen Methoden berechnen (self-consistent mean field theory). Die Überstruktur mit der niedrigsten Energie entspricht der Gleichgewichtsstruktur, deren Stabilitätsbereich in einem Phasendiagramm dargestellt wird (Abbildung 5).<sup>[6]</sup> Auf der Ordinate ist das Produkt  $\chi N$  aufgetragen.  $N$

Tabelle 1. Beispiele für Kräftepaare, die zu einer Selbstorganisation führen können.

| Langreichweitige Abstoßung | Kurzreichweitige Anziehung      | Beispiele                           |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| hydrophil/hydrophob        | kovalente Bindung               | Micellen, lyotrope Flüssigkristalle |
| Inkompatibilität           | kovalente Bindung               | Blockcopolymere                     |
| Coulomb-Abstoßung          | Elektroneutralität              | Ionenkristalle                      |
| ausgeschlossenes Volumen   | minimaler Raumbedarf            | thermotrope Flüssigkristalle        |
| elektrisches Dipolfeld     | elektrische Dipolwechselwirkung | ferroelektrische Domänen            |
| magnetisches Streufeld     | magnetische Dipolwechselwirkung | magnetische Domänen                 |

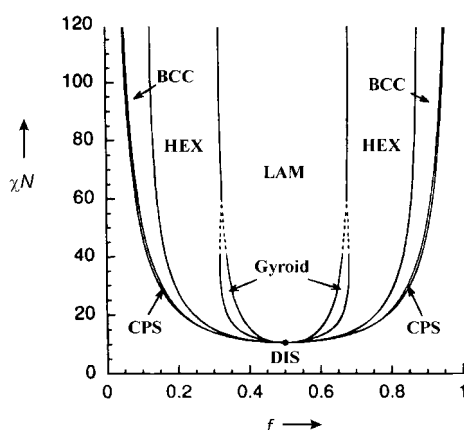


Abbildung 5. Berechnetes Phasendiagramm von Blockcopolymeren. Durch Variation der Blocklängen ( $f$ -Achse) und der Temperatur ( $\chi N$ -Achse) können unterschiedlich geordnete Überstrukturen erhalten werden (für die Erklärung der Abkürzungen siehe Legende zu Abbildung 13). (Aus Lit. [6].)

ist der Gesamtpolymerisationsgrad des Blockcopolymers, der sich als Summe der Polymerisationsgrade der einzelnen Blöcke ergibt, d. h.  $N = N_A + N_B$ .  $\chi$  ist der Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter, der die Stärke der abstoßenden Wechselwirkung der beiden Polymerblöcke angibt.  $\chi$  verringert sich mit zunehmender Temperatur entsprechend der Beziehung  $\chi \sim 1/T$ . Aus diesem Grund erscheint das Phasendiagramm in Abbildung 5 im Vergleich zum schematischen Phasendiagramm in Abbildung 1 auf den Kopf gestellt.  $f$  ist das Blocklängenverhältnis ( $f = N_A/N$ ) und bestimmt als geometrischer Faktor die Symmetrie der Überstruktur. Mithilfe eines solchen Phasendiagramms lassen sich einfach durch Variation der Blocklängen unterschiedliche Überstrukturen gezielt herstellen.

### 3. Blockcopolymere

Für die gemeinsame Implementierung physikalischer, chemischer und biologischer Funktionen sind Makromoleküle besonders geeignet. Dies kann in der Natur anhand zahlloser Beispiele von Biopolymeren beobachtet werden. Mit Polymeren ist es möglich, Längenskalen über einen weiten Bereich zu variieren, die Überstruktur zu kontrollieren und spezifische Funktionen einzustellen. Die einfachste Primärstruktur, mit der solche Funktionen ermöglicht werden, bilden AB-Blockcopolymere. Dank wichtiger Entwicklungen in der Polymersynthese existieren heute viele Verfahren für deren Herstellung, von denen sich einige auch für die großtechnische Produktion eignen.

#### 3.1. Synthese

##### 3.1.1. „Lebende“ Polymerisationen

In den letzten zehn Jahren wurden die Techniken der „lebenden“ oder kontrollierten Polymerisation zur Herstellung von Blockcopolymeren wesentlich erweitert. Es ist heute möglich, Blockcopolymere mit einer Vielzahl von Architek-

turen, Löslichkeitsprofilen und Funktionalitäten herzustellen.<sup>[7]</sup> Die Architekturen umfassen Diblock-, Triblock-, Stern- und Pfropfcopolymere. Die Lösungsmittelpalette reicht von polaren Lösungsmitteln wie Wasser bis zu sehr unpolaren Medien wie Siliconöl oder perfluorierten Lösungsmitteln. Spezifische Funktionalitäten dienen der Stabilisierung von Metall-, Halbleiter- oder Keramikoberflächen oder dem Einsatz in biologischen Systemen.

Nach der Art des reaktiven Kettenendes unterscheidet man lebende anionische, kationische oder radikalische Polymerisationen. Es ist möglich, verschiedene Polymerisationstechniken zu kombinieren und dadurch das Spektrum an zugänglichen Blockcopolymeren zu erweitern.<sup>[8]</sup> Dies geschieht durch Einführung funktioneller Gruppen, die die Polymerisation des nächsten Blocks starten können (Makroinitiatoren). In Abbildung 6 ist der Aufbau eines Blockcopolymers gezeigt, wie es mit einer sequentiellen lebenden Polymerisation erhalten werden kann. Bei den Kettenenden  $\alpha$  und  $\omega$  kann es sich um funktionelle Gruppen für die Bindung von Biomolekülen oder für die Fixierung von Überstrukturen handeln.

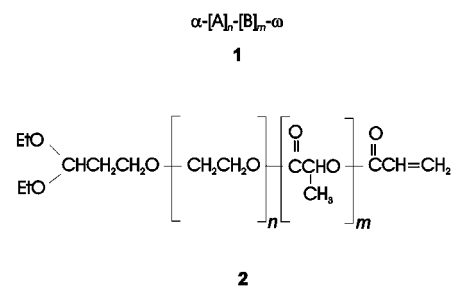


Abbildung 6. Struktur (1) und Beispiel (2) eines funktionalisierten AB-Blockcopolymers. Bei 2 handelt es sich um ein biokompatibles Poly(ethylenoxid-*b*-DL-lactid) mit einer Acetal- ( $\alpha$ ) und einer Methacryloyl-Endgruppe ( $\omega$ ). Die nach Hydrolyse aus  $\alpha$  erhaltene Aldehydgruppe dient zur Bindung von Proteinen.  $\omega$  ist eine polymerisierbare Gruppe zur kovalenten Fixierung von Überstrukturen.

Die Möglichkeiten, mit der lebenden anionischen Polymerisation Blockcopolymere herzustellen sind umfangreich und in guten Übersichtsbeiträgen beschrieben.<sup>[9]</sup> In den letzten Jahren wurden als neue Methoden die lebende kationische<sup>[10]</sup> und die lebende radikalische Polymerisation<sup>[11]</sup> (z. B. RAFT-Technik<sup>[12–15]</sup>) entwickelt. Dadurch wurden neue Monomere der kontrollierten Polymerisation zugänglich gemacht und so neue Klassen amphiphiler oder funktionaler Polymere herstellbar. Ein wichtiger Aspekt ist die geringere Reaktivität der lebenden Kettenenden, was den technischen Aufwand bei der Polymerisation (Inertgas, Hochvakuum, rigoroser Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit) verringert. Dies macht solche Polymerisationstechniken aus technischer Sicht interessant. So wird zurzeit die Herstellung von Blockcopolymeren durch kontrollierte radikalische Polymerisation in wässrigen Emulsionen untersucht. Einige Blockcopolymere werden bereits in technischem Maßstab produziert. Dabei handelt es sich vor allem um die bekannten Pluronic- (BASF Wyandotte) und Kraton-Blockcopolymere (Shell), die als Emulgatoren bzw. thermoplastische Elastomere eingesetzt werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über

Tabelle 2. Gebräuchliche Verfahren zur lebenden Polymerisation.

| Reaktive Gruppe | Polymerisationstechnik                   | Monomere  |
|-----------------|--|---|
| Anion           | anionische Polymerisation <sup>[a]</sup> | Styrole, Vinylpyridine, Methacrylate, Acrylate, Butadien, Isopren, <i>N</i> -Carboxyanhydride (Aminosäuren) |
|                 | ringöffnend <sup>[b]</sup>               | Epoxide, Siloxane   |
|                 | GTP <sup>[c]</sup>                       | Methacrylate, Acrylate  |
|                 | ROMP <sup>[d]</sup>                      | Norbornene  |
| Kation          | kationische Polymerisation               | Vinylether, Isobutylene   |
|                 | ringöffnend                              | Oxazoline   |
| Radikal         | Nitroxid-Polymerisation                  | Styrol  |
|                 | Organometalle                            | Acrylate  |
|                 | ATRP <sup>[e]</sup>                      | Styrole, Methacrylate, Acrylate, Acrylnitrile   |
|                 | RAFT <sup>[f]</sup>                      | Methacrylate, Styrol, Acrylate  |

[a] Industrielle Produkte: Kraton, Solprene. [b] Industrielles Produkt: Pluronic. [c] Gruppentransferpolymerisation. [d] Ringöffnungsmetathesepolymerisation. [e] Radikalische Atomtransferpolymerisation. [f] „Reversible addition – fragmentation chain transfer polymerization“.

gebräuchliche Verfahren zur lebenden Polymerisation mit den entsprechenden Monomeren.

Techniken zur lebenden Polymerisation ermöglichen die Herstellung von Polymeren mit genau einstellbaren Polymerisationsgraden und geringen Polydispersitäten. Der Polymerisationsgrad  $N$  der Polymerblöcke ist durch das molare Verhältnis des Initiators  $I$  zu den Monomeren  $A$  und  $B$  im Reaktionsansatz gegeben:  $N_A = [A]/[I]$  und  $N_B = [B]/[I]$ . Die Polydispersitäten liegen meist im Bereich von  $M_w/M_n < 1.1$ , was einer relativen Standardabweichung im Polymerisationsgrad von weniger als 30 % entspricht.

### 3.1.2. Polymeranaloge Reaktionen

Durch nachfolgende polymeranaloge Umsetzung lassen sich Blockcopolymere chemisch weiter modifizieren. Die beiden wichtigsten Anforderungen an eine polymeranaloge Umsetzung sind die Erhaltung der Blockcopolymerarchitektur und ein kontrollierter, möglichst vollständiger Umsatz. Der erste Punkt erfordert Reaktionsbedingungen, bei denen Ketten weder abgebaut noch vernetzt werden, der zweite reaktive und selektive Reagentien, die einen durch das molare Verhältnis bestimmten Umsatz ermöglichen. Dies ist deshalb wichtig, weil Polymere nach solchen Umsetzungen oft schwer zu reinigen sind. Es gibt mittlerweile eine Reihe von Reaktionen, die polymeranalog an Blockcopolymeren durchgeführt werden. Diese umfassen Hydrierung,<sup>[16–19]</sup> Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung durch Nucleophile und Säurechloride,<sup>[20]</sup> Hydroborierung/Oxidation<sup>[21–24]</sup> mit anschließender Veresterung der OH-Gruppe,<sup>[21, 22]</sup> Quaternisierung,<sup>[25]</sup> Hydrolyse von *tert*-Butylmethacrylaten,<sup>[26]</sup> Sulfonierung,<sup>[27, 28]</sup> Fluorcarbenaddition<sup>[29]</sup> und die Reaktion olefinischer Doppelbindungen mit *N*-Chlorsulfonylisocyanat zur Bildung blutverträglicher Heparin-Analoga.<sup>[30]</sup> Polymeranaloge Umsetzungen werden durchgeführt, um den Polymerblöcken besondere Eigenschaften hinsichtlich ihrer Löslichkeit, Elastizität oder chemischen Funktionalität zu geben. So können die Löslichkeiten von Polymerblöcken einen weiten Bereich von sehr polaren bis hin zu sehr unpolaren Lösungsmitteln überstreichen (siehe Tabelle 3).

### 3.1.3. Heterophasen-Polymerisation

Lebende oder kontrollierte Polymerisationen zeichnen sich durch die Möglichkeit aus, kompliziertere Polymerarchitekturen herstellen zu können. Durch Kontrolle der Wachstumskinetik sind auch durch Heterophasenpolymerisation wohldefinierte polymere Strukturen zugänglich. Die meist sphärischen Partikel haben dabei einen Durchmesser im Bereich von 10 nm bis 10  $\mu$ m. Die Partikel werden durch Polymerisation in Mikroemulsionen,<sup>[31, 32]</sup> Miniemulsionen<sup>[33, 34]</sup> oder konventionellen Makroemulsionen<sup>[35]</sup> erhalten. Viele Latexpartikel aus Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polybutadien oder Melamin/Formaldehyd-Harzen lassen sich mit sehr enger Teilchengrößenverteilung ( $\sigma < 10\%$ ) herstellen. Auch diese Polymerpartikel können sich bei Vorliegen abstoßender/anziehender Kräftepaare zu Überstrukturen organisieren. Diese sind z. B. bei der Herstellung photonischer Kristalle oder bei der Verfilmung von Lacken von Bedeutung. Durch Hydrolyse und Polykondensation anorganischer Kieselsäureester lassen sich monodisperse sphärische Silicateilchen (Stöber-Silica) herstellen.<sup>[36, 37]</sup>

### 3.2. Selbstorganisationsstrukturen

Einige Beispiele für die Selbstorganisation von Blockcopolymeren sollen nachfolgend beschrieben werden. Sie gliedern sich in die Bereiche verdünnte Lösungen (Micellen, Zylindermicellen, Vesikel), lyotrope Phasen bei höherer Konzentration und Bulkphasen. Alle Bereiche eignen sich zur Herstellung interessanter Materialien.

#### 3.2.1. Micellen

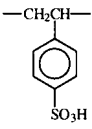
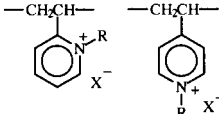

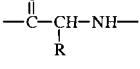
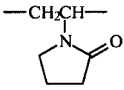
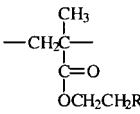
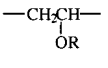
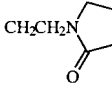
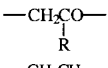
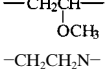

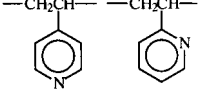
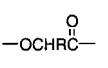
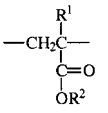
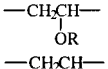
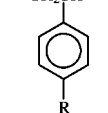
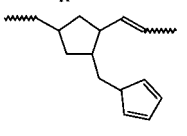
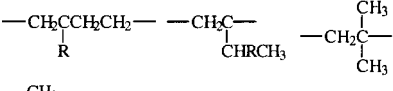
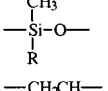
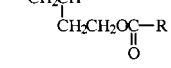
Tenside und Blockcopolymere bilden in verdünnten Lösungen Micellen.<sup>[38–43]</sup> Bei Blockcopolymeren kann durch die chemische Struktur der Blöcke Micellbildung sowohl in polaren Lösungsmitteln wie Wasser als auch in sehr unpolaren Medien wie fluorierten Kohlenwasserstoffen oder überkritischem  $\text{CO}_2$  induziert werden (siehe Tabelle 3). Die Micellen haben eine wohldefinierte Struktur: Sie bestehen aus einem Micellkern aus unlöslichen A-Blöcken und einer Micellhülle oder Corona aus löslichen B-Blöcken (Abbildung 7).

Die Micellbildung ist ein einfaches und gut verstandenes Beispiel für Selbstorganisation von Polymeren. Einzelne Polymere lagern sich dabei spontan zu einer Micelle definierter Größe und Form zusammen. Die Größe der Micelle ist durch die Länge der Polymerblöcke gegeben. In Abbildung 8 ist der systematische Zusammenhang zwischen der Aggregationszahl  $Z$  (der Zahl an Blockcopolymeren in einer Micelle) und dem Polymerisationsgrad des unlöslichen Blocks,  $N_A$ , dargestellt.<sup>[44]</sup> Die experimentellen Ergebnisse lassen sich durch das Skalengesetz (1)

$$Z = Z_0 N_A^\alpha N_B^\beta \quad (1)$$

beschreiben, wobei  $\alpha = 2$  und  $\beta = 0.8$  ist.  $Z_0$  hängt vor allem von der Mischungsenthalpie zwischen dem unlöslichen Polymerblock A und dem Lösungsmittel ab. Skalengesetze mit

Tabelle 3. Löslichkeiten und Funktionalitäten wichtiger Polymerblöcke, geordnet nach Polarität.

| S-Block   | Struktur  | Bemerkung   |
|---|---|---|
| Poly(styrolsulfonsäure) (PSS)   |    | starker Polyelektrolyt, sehr hydrophil (hygroskopisch); auch Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -Salze; Ionenaustauscher   |
| Poly( <i>N</i> -Alkylvinylpyridiniumhalogenid) (PQ2VP, PQ4VP)               |    | starker Polyelektrolyt, sehr hydrophil (hygroskopisch); R = H, Me, Et, Bz; X = Br, I  |
| Poly((meth)acrylsäure) (PMAc, PAAc)   |    | Polyelektrolyt, hydrophil; R = H, Me; auch Na <sup>+</sup> -Salze; Ionenbindung, Biomineralisation  |
| Poly(aminosäuren) (PAs)   |    | R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> (Lysin), CH <sub>2</sub> COOH (Asparaginsäure), CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH (Glutaminsäure); Wirkstofftransport, biokompatibel, bioabbaubar, Biomineralisation |
| Poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidon) (PVP)                                      |    | hydrophil   |
| Poly(hydroxyethylmethacrylat) (PHEMA)                                       |    | hydrophil; R = OH, NMe <sub>2</sub>   |
| Poly(vinylether) (PVEE)   |    | hydrophil; R = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ,<br>                 |
| Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid) (PEO, PPO)                            |   | amphiphil; R = H, Me; PEO hydrophil bei T < 80 °C, PPO hydrophil bei T < 20 °C, biokompatibel   |
| Poly(vinylmethylether) (PVME)   |  | amphiphil, hydrophil bei T < 70 °C  |
| Poly(ethylenimin) (PEI)   |  | löslich in heißem Wasser (verzweigt auch in kaltem), Synthese durch Verseifung von Poly(2-ethyl-2-oxazolin), Papierhilfsmittel, Gentransfektion   |
| Poly(4-vinylpyridin), Poly(2-vinylpyridin) (P4VP, P2VP)                     |  | polar, hydrophob, Ligand, Säure-Base-Reaktionen   |
| Polyglycolid, Polylactid (PLac, PGly)                                       |  | R = H (PGly), CH <sub>3</sub> (PLac); hydrophob, biokompatibel, bioabbaubar   |
| Poly(methyl)acrylat (PMMA)  |  | hydrophob; R <sup>1</sup> = H, Me; R <sup>2</sup> = Me, nBu   |
| Poly(vinylbutylether) (PVBE)  |  | hydrophob; R = <i>i</i> Bu  |
| Polystyrol (PS)   |  | hydrophob; R = H, <i>t</i> Bu, CH(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| Poly(cyclopentadienylmethylbornen) (PCp)                                    |  | hydrophob; Koordination von Übergangsmetallen als Metallocenkomplexe  |
| Poly(ethylenpropylen), Poly(ethylethylen), Poly(isobutylen) (PEP, PEE, PIB) |  | hydrophob; R = H, Me  |
| Polysiloxan (PDMS)  |  | sehr hydrophob (Siliconöl); R = Me (biokompatibel), Et, Ph; Gasseparation, niederenergetische Oberflächen   |
| partiell fluorierte Polymere (PF)   |  | sehr hydrophob; löslich in Freon, CO <sub>2</sub> ; R = C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> , C <sub>8</sub> F <sub>17</sub> ; Gasseparation, niederenergetische Oberflächen, Emulsionspolymerisation in CO <sub>2</sub>          |



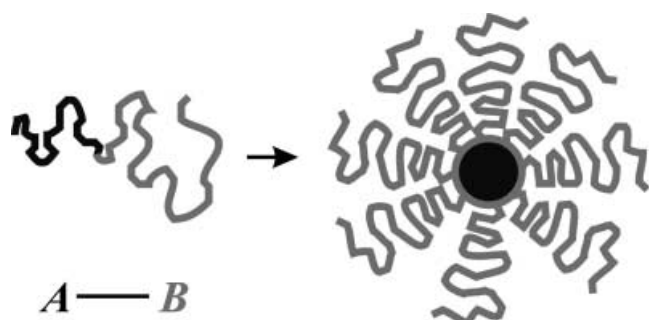


Abbildung 7. Bildung einer Micelle (Aggregationszahl  $Z=8$ ) aus AB-Blockcopolymeren als einfachste Form der Selbstorganisation.

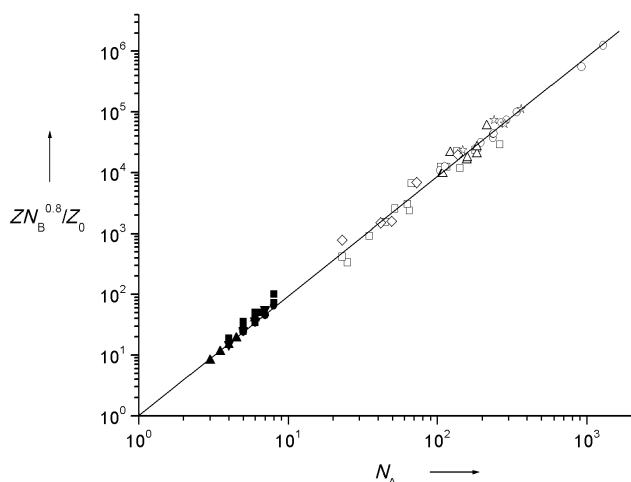


Abbildung 8. Aggregationszahlen  $Z$  als Funktion des Polymerisationsgrades  $N_A$  des unlöslichen Blocks.  $\circ, \square$ : Diblockcopolymer (PS-P4VP, PS-PMAC),  $\triangle$ : Triblockcopolymer (PMAC-PS-PMAC),  $\nabla$ : Pfropfcopolymer (PSMA-g-PEO),  $\star$ : Heteroarm-Sternpolymer (PS-P2VP),  $\diamond$ : Heteroarm-Sternpolymer (PS-PAAC),  $\bullet$ : nichtionische Tenside ( $C_{12}E_8$ ),  $\blacksquare$ : kationische Tenside ( $RNMe_3Br$ ),  $\blacktriangle, \blacktriangledown$ : anionische Tenside ( $ROSO_3Na$ ,  $RSO_3Na$ ). (Aus Lit. [44].)

gebrochenen Exponenten treten häufig in polymeren Systemen auf. Gleichung (1) beschreibt die Micellbildung für Diblock-,<sup>[44, 45]</sup> Triblock-<sup>[45]</sup> und Pfropfcopolymer,<sup>[46]</sup> für Heteroarm-Sternpolymer<sup>[47, 48]</sup> sowie für niedermolekulare kationische, anionische und nichtionische Tenside, d.h. über einen Bereich von drei Größenordnungen der Blocklänge  $N$ . Dies zeigt die Allgemeingültigkeit solcher Selbstorganisationsmechanismen.  $Z_0$  ist für viele Blockcopolymer tabelliert, wobei für viele Systeme  $Z_0 \approx 1$  gilt, sodass die Aggregationszahlen einfach über die Polymerisationsgrade der Blöcke abgeschätzt werden können. Damit ist es auch möglich, die Aggregationszahl und die Größe der Micellen direkt über die Polymerisationsgrade der Blöcke einzustellen. Dies ist bei der Herstellung von Nanokolloiden, von porösen Keramiken und bei Wirkstofffreisetzungssystemen von großer Bedeutung.

Die Kompartimentierung von Micellen in eine Kern/Schale-Struktur ist in der in Abbildung 9a gezeigten elektronenmikroskopischen Aufnahme gut zu erkennen.<sup>[49]</sup> Die Micellen weisen hier einen Gesamtdurchmesser von 30 nm auf; der Durchmesser des Micellkerns beträgt 10 nm.

Auch die Form der Micellen kann in einigen Fällen direkt durch die Blocklängen beeinflusst werden. Kugelförmige Micellen bilden sich bevorzugt bei Blockcopolymeren mit großen löslichen B-Blöcken, d.h. bei kleinen Krümmungsradien  $R$  (Abbildung 4). Bei kleineren löslichen Blöcken mit größeren Krümmungsradien werden Zylindermicellen oder Vesikel gebildet. Zylindermicellen, z.B. aus PB-PEO (Abbildung 9b), können mehrere  $\mu m$  lang sein.<sup>[50]</sup> Blockcopolymer-Vesikel können Durchmesser von 100 nm bis zu mehreren  $\mu m$  aufweisen. Polymervesikel („polymersomes“) sind thermodynamisch sehr viel stabiler als die gut untersuchten Lipidvesikel<sup>[51, 52]</sup> und eignen sich gut für die Einkapselung und Freisetzung von Substanzen. In Abbildung 9c sind Vesikel aus P2VP-PEO mit Durchmessern von über 10  $\mu m$  („giant vesicles“) gezeigt, in die z.B. Fluoreszenzfarbstoffe eingekapselt werden können.<sup>[53]</sup>

### 3.2.2. Lyotrope Phasen

Bei höheren Konzentrationen der Blockcopolymer bilden sich lyotrop flüssigkristalline Phasen. Der Stabilitätsbereich dieser Phasen kann stark von der Temperatur abhängen. So ist in wässrigen Lösungen meist PEO der lösliche Block. Durch Temperaturerhöhung wird die Löslichkeit des PEO-Blocks verringert, was zu Phasenübergängen in ungeordnete Phasen führen kann. Die umfangreichsten Untersuchungen zum lyotropen Phasenverhalten sind für PEO-PPO-PEO-Blockcopolymer (Pluronics) beschrieben.<sup>[54]</sup> Insbesondere bei kürzerkettigen Blockcopolymeren ähneln die Phasendiagramme sehr den entsprechenden Diagrammen niedermolekularer Tenside.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen lyotroper Blockcopolymerphasen sind in Abbildung 10 gezeigt. Es handelt sich hier um lyotrope Phasen von PB-PEO in Wasser, wobei die dunklen Bereiche die hydrophoben PB-Domänen markieren. Es existieren kubische Phasen aus sphärischen Micellen auf einem bcc-Gitter, hexagonal angeordnete zylindrische Micellen und lamellare Phasen. Die Periodenlänge liegt im Bereich von 30 bis 100 nm und lässt sich über den Wassergehalt

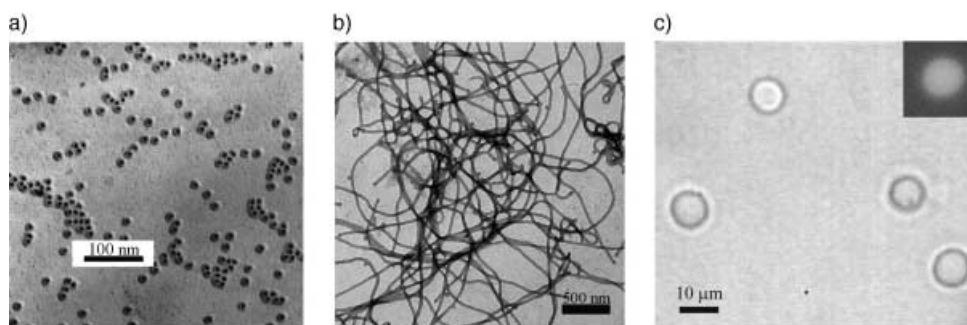


Abbildung 9. Elektronenmikroskopische (a, b) und lichtmikroskopische Aufnahmen (c) der drei häufigsten Selbstorganisationsformen von Blockcopolymeren: a) Kugelmicellen (PS-PI/DMF),<sup>[49]</sup> b) Zylindermicellen (PB-PEO/Wasser)<sup>[50]</sup> und c) Vesikel (P2VP-PEO/Wasser).<sup>[53]</sup> Abbildung c) zeigt oben rechts ein einzelnes Vesikel, in das eine Lösung eines Fluoreszenzfarbstoffs eingekapselt wurde.

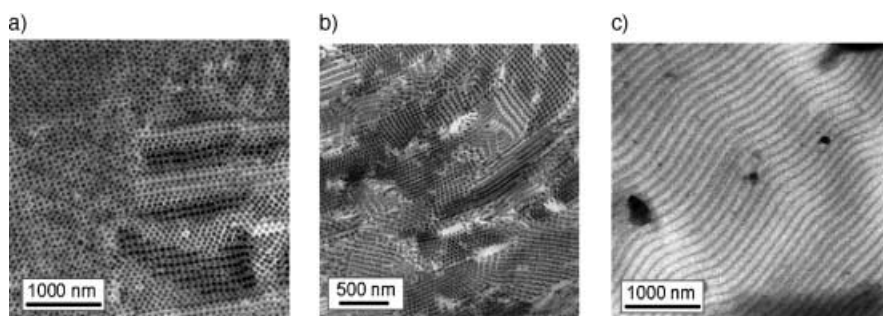


Abbildung 10. Elektronenmikroskopische Aufnahmen einer kubischen (a), hexagonalen (b) und lamellaren (c) Überstruktur von Blockcopolymeren in lyotrop flüssigkristallinen Phasen. Die Struktur der lyotropen Phasen wurde durch  $\gamma$ -Bestrahlung fixiert.<sup>[50, 95]</sup>

steuern. Einheitlich orientierte Domänen sind bis zu mehrere  $\mu\text{m}$  groß. Lyotrope Phasen können für die Herstellung poröser Materialien verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Kubisch micellare Phasen finden auch in der Gelelektrophorese zur Trennung von Proteinen und Oligonucleotiden Anwendung (siehe Abschnitt 5.2). Für die Optimierung solcher Anwendungen kann die Morphologie und Periodenlänge über die Blocklängen und Polymerkonzentration gesteuert werden.

### 3.2.3. Bulkphasen

Auch in Substanz liegen Blockcopolymere mikrophasensepariert vor. So bilden sich lamellare Strukturen (LAM), hexagonal angeordnete Zylinder (HEX), kubisch gepackte Kugeln (BCC, FCC), modulierte (MLAM) oder perforierte (PLAM) Schichtstrukturen, kubisch bikontinuierliche Strukturen wie der Gyroid sowie die entsprechenden inversen Strukturen. Die Morphologie hängt hauptsächlich von der relativen Blocklänge ab. Sind beispielsweise beide Blöcke gleich lang, so bilden sich lamellare Strukturen. Die Stabilitätsbereiche der verschiedenen Strukturen lassen sich in einem Phasendiagramm darstellen, gezeigt in Abbildung 11 am Beispiel des Systems Poly(styrol-*b*-isopren) PS-PI.<sup>[55, 56]</sup> Das experimentelle Phasendiagramm entspricht dem berech-

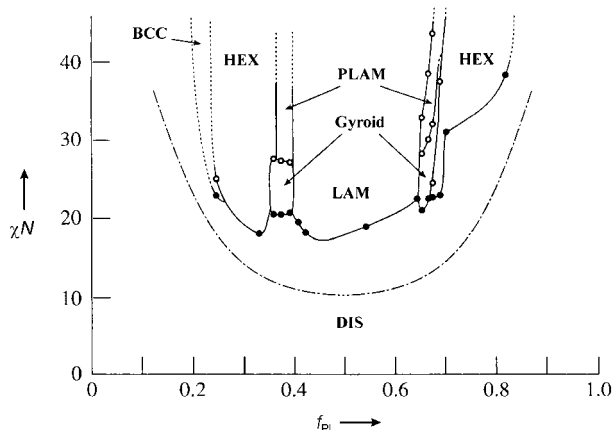


Abbildung 11. Experimentell bestimmtes Phasendiagramm von PS-PI.<sup>[55, 56]</sup> Durch Einstellung des Volumenverhältnisses  $f_{PI}$  der Blockcopolymere, des Gesamtpolymerisationsgrades  $N$  und der Temperatur ( $\chi \sim 1/T$ ) lassen sich einzelne Überstrukturen gezielt herstellen. Die Strukturen der einzelnen Phasen sind in Abbildung 13 dargestellt.

neten Diagramm (Abbildung 5). Dies belegt die Leistungsfähigkeit der theoretischen Ansätze, die ein gutes Verständnis auch komplexer Phasendiagramme ermöglichen.

Die Periodenlänge der Überstruktur kann durch Variation des Polymerisationsgrades über den gesamten mesoskopischen Bereich von einigen Nanometern bis zu mehreren hundert Nanometern eingestellt werden. In Abbildung 12 ist der systematische Zusammenhang zwischen Langperiode  $d$  und Polymerisationsgrad  $N$  am Beispiel von PB-PEO gezeigt. Das Verhalten von Tensiden und amphiphilen Blockcopolymeren lässt sich in Übereinstimmung mit theoretischen Vorhersagen durch das Skalengesetz  $d = d_0 N^{2/3}$  ( $d_0 = 0.9 \text{ nm}$ ) über drei Größenordnungen von  $N$  beschreiben. Damit kann die Größe einer Überstruktur über den Polymerisationsgrad des Makromoleküls maßgeschneidert werden.

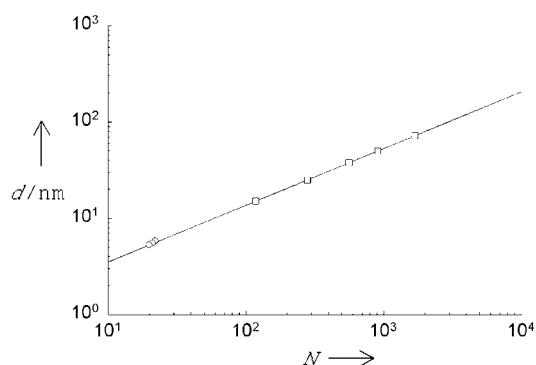


Abbildung 12. Langperiode  $d$  in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad  $N$  für PB-PEO ( $\square$ ) und nichtionische Tenside ( $\circ$ ).<sup>[50]</sup> Über den Polymerisationsgrad lässt sich die Periodenlänge der Nanostruktur über den gesamten mesoskopischen Bereich (1–100 nm) gezielt einstellen.

Die Vielfalt an Selbstorganisationsstrukturen von Tensiden und Blockcopolymeren ist in Abbildung 13 gezeigt. In verdünnter Lösung bilden sich Einzelteilchen wie kugelförmige und zylinderförmige Micellen und Vesikel. In Substanz, in lyotropen Phasen und in ternären Systemen bilden sich kubisch gepackte Kugelmicellen, hexagonal gepackte Zylindermicellen und lamellare Phasen. Darüber hinaus gibt es modulierte und perforierte Schichtphasen sowie kubisch bikontinuierliche Strukturen wie den Gyroid.<sup>[57]</sup> Anhand der Phasendiagramme lassen sich diese Strukturen gezielt nach Morphologie und Größe über die Blocklängen und Polymerkonzentration einstellen. Sie eröffnen somit die Möglichkeit, nanostrukturierte Materialien maßgeschneidert herzustellen.

### 3.3. Strukturhierarchien

Ein einziger Selbstorganisationsschritt ist oft nicht ausreichend, um funktionale Systeme zu realisieren. Anhand natürlicher Prozesse lässt sich erkennen, dass hierzu oft mehrere Hierarchien von Selbstorganisationsstrukturen nötig sind. So

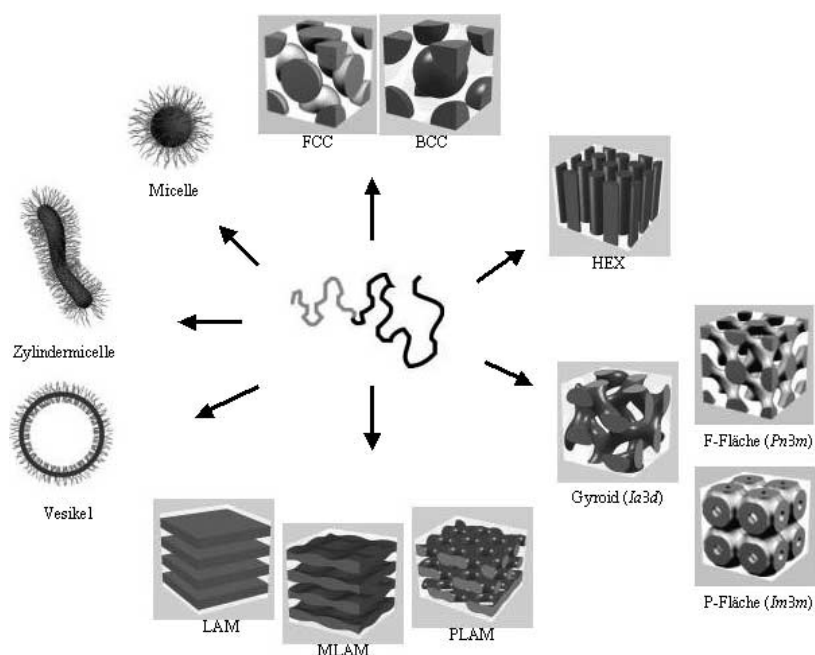


Abbildung 13. Selbstorganisationsstrukturen von Blockcopolymeren und Tensiden: Kugelmicellen, Zylindermicellen, Vesikel, *fcc*- und *bcc*-gepackte Kugeln (FCC, BCC), hexagonal gepackte Zylinder (HEX), verschiedene Minimalflächen (Gyroid, F-Fläche, P-Fläche), einfache Lamellen (LAM) sowie modulierte und perforierte Lamellen (MLAM, PLAM).

besteht Kollagen, ein Bindegewebsprotein, aus Helices, die wiederum eine Dreifachhelix bilden. Wie in Abbildung 14 gezeigt, können auch bei Blockcopolymeren mehrere Hierarchiestufen unterschieden werden. Dabei überspannen die zugehörigen charakteristischen Längen von 1 nm bis 1  $\mu\text{m}$  mehrere Größenordnungen.

Auf der kleinsten Längenskala befinden sich die Monomere, die die chemische Funktionalität bestimmen. Durch verschiedene Polymerisationsverfahren entstehen daraus Blockcopolymere, die über Blocklängen und Blocklängenverhältnisse eine lokale Längenskala und lokale Symmetrie definieren. Die langreichweitige Abstoßung und kurzreichweitige Anziehung führt zu Mikrophasenseparation, z. B. unter Bildung einer Micelle. Auf dieser Stufe bilden sich

Mikrokompartimente und Grenzflächen, und typische Längenskalen liegen bereits im Bereich von 10 bis 100 nm. Festgelegt durch den Volumenbruch der Mikrophasen und die lokale Geometrie der Grenzfläche können sich Übergitter bilden. Der Ordnungsgrad und die Orientierung können dabei durch Anlegen makroskopischer Felder festgelegt werden.

Ein Vorteil der Verwendung von Blockcopolymeren ist der hohe Grad der Strukturkontrolle auf jeder Stufe der Hierarchie:

- 1) Durch lebende Polymerisation lassen sich die Blocklängen  $N_A$  und  $N_B$  gezielt einstellen (Abschnitt 3.1.1).
- 2) Über die Blocklängen stellt sich direkt die Aggregationszahl und damit die Größe der Micelle (Abbildung 8) oder die Langperiode bei Lamellen ein (Abbildung 12).
- 3) Abhängig vom Volumenbruch des Blockcopolymeren bilden sich in lyotropen Phasen oder in Substanz bestimmte Überstrukturen, deren Stabilitätsbereich in Phasendiagrammen dokumentiert ist (Abbildung 11).
- 4) Eine makroskopische Orientierung der Übergitter kann durch Anlegen externer mechanischer oder elektrischer Felder erreicht werden.

Somit lassen sich auf einer Skala von 1 nm bis 1  $\mu\text{m}$  kontrolliert strukturierte Materialien herstellen.

Der stufenweise Aufbau geordneter Strukturen durch Selbstorganisationsprozesse wird als Bottom-up-Strategie bezeichnet. Im Gegensatz dazu stehen Top-down-Strategien, bei denen beispielsweise mit lithographischen Verfahren Nanostrukturen erzeugt werden. Diese Verfahren ermöglichen die Herstellung vorgegebener, adressierbarer Strukturen bei einem hohen Maß an Strukturkontrolle. Bei der Verkleinerung der Strukturelemente in den Submikrometerbereich ist lithographischen Verfahren aufgrund der starken UV-Absorption der verwendeten Polymermasken eine natürliche Grenze von ca. 100 nm gesetzt. Mit in letzter Zeit entwickelten rasterkraftmikroskopischen Techniken lässt sich diese Grenze allerdings unterschreiten.<sup>[58, 59]</sup> Um komplexere funktionale Systeme zu erhalten, können Bottom-up- und Top-down-Strategien kombiniert werden (siehe Abbildung 14). Das Übergitter wird dabei in einer lithographisch hergestellten Struktur erzeugt. Dadurch können die vielen Fehlstellen, die bei selbstorganisierten Systemen auf Längenskalen oberhalb von 100 nm oft auftreten, vermieden werden.

Durch Kombination verschiedener Selbstorganisationsprinzipien (siehe Tabelle 1) lassen sich auch kompliziertere Strukturhierarchien aufbauen. Beispielsweise können Blockcopolymere an niedermolekulare Flüssigkristalle gekoppelt werden. Die Kupplung lässt sich durch kovalente Bindungen, ionische Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken erreichen. So ent-

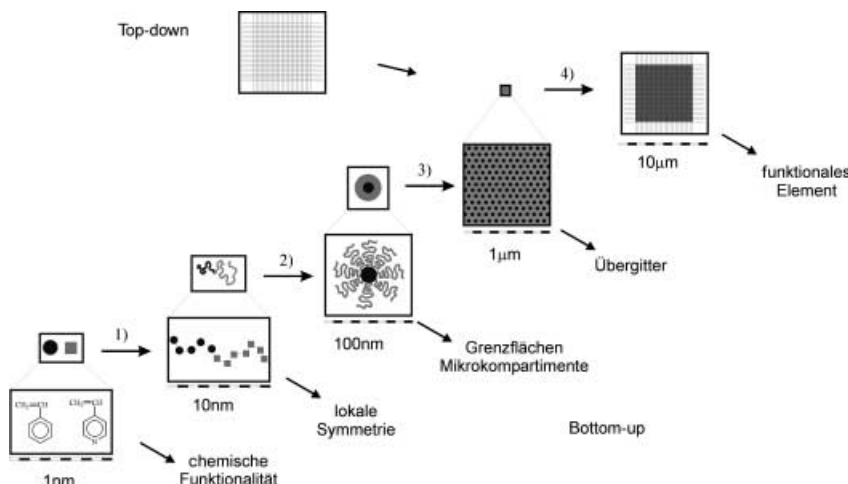


Abbildung 14. Strukturhierarchien bei Blockcopolymersystemen. Durch Kombination von Bottom-up mit Top-down-Strategien lassen sich auch komplexere funktionale Systeme realisieren.

stehen durch Bindung von Tensiden an PS-P4VP die in Abbildung 15a gezeigten Überstrukturen aus Blockcopolymerzyllindern, die aus Tensidlamellen aufgebaut sind.<sup>[60]</sup> Die Tensidlamellen weisen eine Periodenlänge von 3 nm auf, die Blockcopolymerzylinder Durchmesser von 30 nm. Durch Erweiterung der bisher diskutierten binären AB-Systeme auf ternäre ABC-Systeme können sich ebenfalls komplizierte Überstrukturen bilden. Bei ABC-Triblockcopolymeren bilden sich spontan hochkomplexe Strukturen wie das von Stadler et al. gefundene „Strickmuster“ in Abbildung 15b.<sup>[61]</sup>

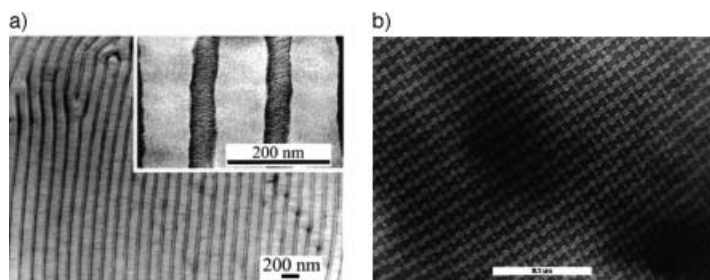


Abbildung 15. Komplexe und hierarchische Überstrukturen von AB-Blockcopolymer/Tensid-Systemen (a)<sup>[60]</sup> und ABC-Triblockcopolymeren (b, „Strickmuster“).<sup>[61]</sup>

### 3.4. Kompartimentierung

Die Kompartimentierung ist ein wichtiges Strukturierungsprinzip in der Natur. Die Effektivität vieler Stoffwechselvorgänge wird erst durch die Existenz von Kompartimenten möglich. So finden energieliefernde Prozesse zur Herstellung von ATP wie die Fettsäureoxidation, der Citratzyklus und die Phosphorylierung in speziellen Kompartimenten (Mitochondrien) statt, während Prozesse wie die Fettsäuresynthese und Glycolyse im umgebenden Cytosol lokalisiert sind. Die Mikrophasenseparation von Blockcopolymeren oder Tensiden kann als eine Art der Kompartimentierung betrachtet werden.

Bei der Selbstorganisation wie auch bei der Kompartimentierung kann zwischen dispersen und kontinuierlichen Kompartimenten oder Mikrodomänen unterschieden werden. Bei polymeren Systemen gibt es als weiteren Bereich die Micellhüllen, die besonders funktionalisiert werden können. Diese Bereiche sind in Abbildung 16 schematisch dargestellt.

Die Micellkerne können zur Solubilisierung und Speicherung von Substanzen dienen. Die Hüllen können zum

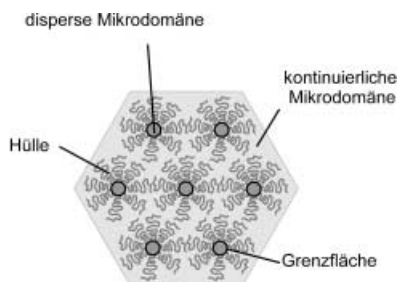


Abbildung 16. Unterschiedliche Kompartimente in polymeren Systemen, die für verschiedene Funktionen wie Transport, Speicherung, Adressierung und chemische Umsetzung genutzt werden können.

Transport von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Rezeptoren versehen werden, die z.B. einen gezielten Transport zu Tumorzellen ermöglichen. Nicht nur niedermolekulare, sondern auch hochmolekulare Substanzen wie Polypeptide und Polynucleotide können in den unterschiedlichen Bereichen gespeichert und transportiert werden. Dies ist von besonderem Interesse für die Bereiche Gen- und Wirkstofftransport.

Die kontinuierliche Matrix wird vor allem aufgrund ihrer Permeabilität und ihrer mechanischen Stabilität verwendet. Die Permeabilität zusammen mit dem Verteilungsgleichgewicht mit der hydrophoben Domäne sind die beiden Trennprinzipien beim Einsatz lyotroper Phasen in der Chromatographie. Die mechanische Stabilität spielt bei den Eigenschaften thermoplastischer Elastomere und bei schlagfesten Materialien eine wichtige Rolle.

Tabelle 4 fasst bisherige Arbeiten zur Anwendung polymerer Kompartimente wie Micellkerne, Micellhüllen und Matrices zusammen. Die eingesetzten Materialien überdecken einen weiten Bereich von organischen Wirkstoffen und Farbstoffen über anorganische Materialien bis hin zu Biopolymeren und Kunststoffen. Diese Vielfalt findet sich auch in unterschiedlichen Anwendungsbereichen wieder. Zur gezielten Einführung funktioneller Gruppen in der äußeren Hülle ist es von Vorteil, das Kettenende des löslichen Polymerblocks chemisch zu aktivieren (Abbildung 6). Dies kann durch spezielle Start- oder Abbruchreaktionen bei der lebenden Polymerisation erfolgen.

### 3.5. Solubilisierung und Adhäsion

Für die Anwendung von Kompartimenten ist es nötig, diese zu „befüllen“, d.h. bestimmte Stoffe im Kompartiment zu solubilisieren. Dies wird vor allem durch die Nutzung von Nebenvalenzkräften erreicht. Diese umfassen die klassischen Mechanismen der Physisorption und Chemisorption:

- Kohäsionsenergiedichte, Löslichkeit, z.B. Toluol/Poly(butadien);
- Säure-Base-Wechselwirkung, z.B.  $\text{HAuCl}_4/\text{Poly}(\text{vinylpyridin})$ ,  $\text{ZnO}/\text{PMAc}$ ;
- Komplexbildung, z.B.  $\text{Au}/\text{Thiole}$ ,  $\text{Pd}/\text{Poly}(\text{butadien})$ ;
- Wasserstoffbrücken, z.B.  $\text{SiOH}/\text{Poly}(\text{ethylenoxid})$ .

Diese Wechselwirkungen können auch zur Stabilisierung der Grenzflächen zwischen Polymeren und anorganischen Materialien genutzt werden. Sie vermitteln die Adhäsion beider Materialien und bilden damit den „Klebstoff“, mit dem supramolekulare Strukturen zusammengehalten werden.

Läuft der Lösungsprozess vor allem über Unterschiede der Kohäsionsenergiedichten (Löslichkeitsunterschiede) ab, so ergibt sich eine einfache thermodynamische Beschreibung, und für die Solubilisierungskapazität  $\phi_{\text{max}}$  lässt sich das Skalengesetz  $\phi_{\text{max}} \sim \chi^{-b}$  ableiten.  $\phi_{\text{max}}$  ist die maximale Menge Solubilisat pro Blockcopolymer,  $\chi$  der Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter und  $b$  ist eine positive empirische Konstante. Kohäsionsenergiedichten und entsprechende  $\chi$ -Werte sind in Standardwerken tabelliert. Nagarajan et al. erhielten diese Beziehung bei der Untersuchung der Solubilisierung von aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen,<sup>[62]</sup> Alkoholen, Ethylestern, Ketonen und Aldehy-

Tabelle 4. Anwendungen polymerer Kompartimente.

| Materialien, Substanz  | Solubilisierung | Speicherung | Transport | Freisetzung | Chemische Reaktion | Anwendung, Funktion                           |
|------------------------|-----------------|-------------|-----------|-------------|--------------------|---|
| Micellkerne            |                 |             |           |             |                    |   |
| Farbstoff              | ×               | ×           |           |             |                    | Deinking                                      |
| Duftstoff              |                 | ×           |           | ×           |                    | Parfüme                                       |
| Wirkstoff              | ×               | ×           |           | ×           |                    | Wirkstofftransport, Chemotherapie             |
| Proteine               | ×               | ×           | ×         | ×           |                    | Wirkstoff-Targeting                           |
| DNS                    | ×               | ×           | ×         | ×           |                    | Gentherapie                                   |
| anorganische Vorstufen | ×               |             |           |             | ×                  | Nanopartikel-Synthese, Biomineralisation      |
| Edelmetalle            | ×               | ×           |           |             | ×                  | Katalyse                                      |
| Halbleiter             | ×               | ×           |           |             |                    | Elektrolumineszenz, UV-Schutz, Zellmarkierung |
| Enzyme                 | ×               | ×           |           |             | ×                  | Mitochondrium                                 |
| Elastomer              |                 |             |           |             |                    | Schlagzähe und reißfeste Kunststoffe          |
| Micellhüllen           |                 |             |           |             |                    |   |
| Polymerblock           |                 |             |           |             |                    | Löslichkeit                                   |
| PEO                    |                 |             | ×         |             |                    | Stealth-Partikel                              |
| Heparin                |                 |             | ×         |             |                    | Antikoagulans                                 |
| Enzyme                 |                 |             |           |             | ×                  | Katalysatorträger                             |
| RGD-Sequenz            |                 |             | ×         |             |                    | Erkennung                                     |
| IgG                    |                 |             | ×         |             |                    | endogene Vektoren                             |
| Polyelektrolyt         |                 |             |           |             |                    | Ionenaustausch                                |
| Farbstoff              |                 |             |           |             |                    | Markierung                                    |
| Ligand                 |                 | ×           |           |             |                    | Schwermetallbindung                           |
| Matrix                 |                 |             |           |             |                    |   |
| anorganische Sole      |                 |             |           |             | ×                  | mesoporöse Keramiken                          |
| Proteine               |                 | ×           |           |             |                    | Gelelektrophorese                             |
| Polynucleotide         |                 | ×           |           |             |                    | Gelelektrophorese                             |
| Polymere               | ×               | ×           | ×         |             |                    | Gelpermeationschromatographie                 |
| Gase                   |                 | ×           |           |             |                    | Gastrennung                                   |
| Elastomer              |                 |             |           |             |                    | Kautschuk, Hydrogel                           |

den, die alle typische Bestandteile von Nahrungsmittelgeschmacksstoffen sind.<sup>[63]</sup>

Entscheidend für viele Anwendungen ist nicht nur die Solubilisierungskapazität, sondern auch die Selektivität, d. h. die Anreicherung bestimmter Stoffe aus Stoffgemischen. Durch die geringere Mischungsentropie bei Polymeren ist die Selektivität grundsätzlich höher als bei niedermolekularen tensidischen Systemen. Die Selektivität wurde z. B. bei der Solubilisierung einzelner Komponenten von Orangenöl,<sup>[64]</sup> polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen,<sup>[65]</sup> Benzol,<sup>[66]</sup> Xylol<sup>[67, 68]</sup> und Fluoreszenzstoffen<sup>[69]</sup> untersucht. Die Experimente bestätigen die hohe Solubilisierungskapazität und die hohe Selektivität bei Blockcopolymer-Micellen. Einer Anreicherung von Benzol gegenüber Hexan um das vierfache bei einem niedermolekularen Tensid (SDS) steht ein Faktor von 20 bis 40 bei Blockcopolymeren gegenüber.<sup>[62]</sup>

Blockcopolymere können auch anorganische Materialien solubilisieren oder an ihnen haften. Dies ist von besonderer Bedeutung für die kontrollierte Synthese von anorganischen Kolloiden oder den kontrollierten Aufbau von Hybridmaterialien. Anorganische Materialien können über Liganden an Polymere angebunden werden. Diese Liganden können auch eine Stabilisierung der Grenzfläche Metall/anorganisches Material bewirken. Die Liganden können nach Pearsons Konzept der harten und weichen Basen (HSAB-Konzept) ausgewählt werden. Die meisten Metalle sind im HSAB-Sinne weich und sauer und deshalb gut durch weiche Basen wie Thiole oder Phosphane als Liganden stabilisiert. Diese sind als Verkappingsreagentien aus der Synthese kleiner Metallcluster bekannt. Viele Halbleiter und Metalloxide sind

mäßig weich und basisch, weshalb mäßig weiche saure Liganden wie Alkohole, Phosphate und Carboxylate gut zur Stabilisierung geeignet sind.<sup>[70]</sup> Anorganische Polysäuren, die als Zwischenstufen bei Sol/Gel-Prozessen eine wichtige Rolle spielen, können über Wasserstoffbrücken stabilisiert werden (z. B. an Poly(ethylenoxid)). Die Solubilisierung von Polymeren<sup>[71, 72]</sup> und Biopolymeren<sup>[73]</sup> findet zum Teil über Coulomb-Wechselwirkungen statt.

Da die spezifische Grenzfläche bei Materialien mit Nanodomänen sehr groß ist, ist eine ausreichende Stabilisierung der Grenzfläche Voraussetzung für den Aufbau stabiler Hybridsysteme. Die Grenzfläche pro Volumen beträgt  $A_V = D\phi/R$ , wobei  $D$  die Dimensionalität (Kugeln:  $D = 3$ , Zylinder:  $D = 2$ , Lamellen:  $D = 1$ ),  $\phi$  der Volumenbruch der Nanodomänen und  $R$  der Radius (oder halbe Durchmesser) der Domäne ist. So ergibt sich für ein Material mit kugelförmigen Domänen von 1 nm Durchmesser bei einem Volumenbruch von 50 % ( $\phi = 0.5$ ) eine Grenzfläche von  $3000 \text{ m}^2 \text{ cm}^{-3}$ , was ungefähr der Fläche eines Fußballfeldes entspricht, die es zu stabilisieren gilt. Das folgende Beispiel der Adhäsion zwischen Naturkautschuk und Stahl aus der Stahlcordreifen-Produktion soll die Bedeutung der Grenzflächenstabilisierung illustrieren. Wegen ihrer unterschiedlichen Härte (im HSAB-Sinne) gibt es nur eine schwache Adhäsion zwischen Naturkautschuk und Stahl. Interessanterweise wurde gefunden, dass messingplattierter Stahl viel effektiver an Naturkautschuk bindet als unbehandelter Stahl. Schwefel (das Vulkanisationsmittel in Naturkautschuk) bildet mit Messing  $\text{Cu}_x\text{S}/\text{ZnS}$ -Interphasen aus.<sup>[74]</sup> Alkylsulfide sind weiche Basen, die bevorzugt an weiche Säuren wie Cu binden.

Dadurch verbinden sich Gummi und Metallcordfaser und ermöglichen so die Leistungsfähigkeit moderner Reifen. Dieses Beispiel veranschaulicht die Herausforderungen bei der Herstellung von stabilen Nanohybridmaterialien aus Polymeren.

Auch bei der Bioadhäsion existieren grundlegende Zusammenhänge zwischen Wechselwirkungsenergien und Materialeigenschaften. So gibt es einen Bereich der Grenzflächenspannung  $\gamma$  zwischen 20 und 30  $\text{Nm}^{-1}$ , bei dem Zellgewebe die geringste Oberflächenbindung an das entsprechende Material hat. Dies ist ein wichtiges Konzept, um die Oberfläche von Implantaten so anzupassen, dass keine Blutgerinnsel oder Thrombosen entstehen. Entsprechend sind Polymere wie Poly(dimethylsiloxan) ( $\gamma = 22 \text{ Nm}^{-1}$ ) und Poly(isobutylene) ( $\gamma = 30 \text{ Nm}^{-1}$ ) gute Materialien zur Oberflächenmodifizierung.

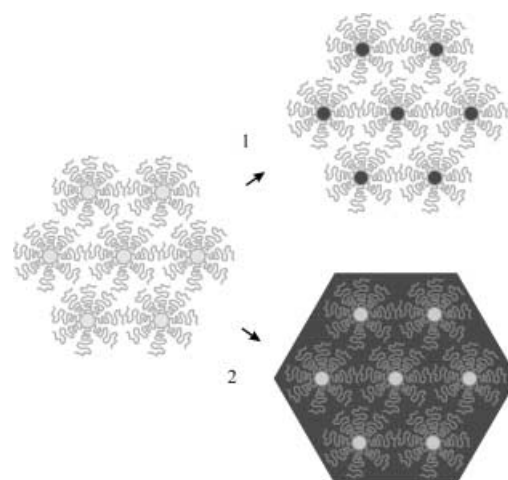


Abbildung 17. Strukturfixierung bei polymeren Systemen durch Fixierung der Mizellkerne (1) oder der Mizellhüllen (2).

### 3.6. Strukturfixierung

Sollen durch Selbstorganisation entstandene Strukturen weiter genutzt werden, so müssen oft Stoffe zugesetzt, chemische Reaktionen durchgeführt und Randbedingungen wie Temperatur und Konzentration verändert werden. Dies kann zur Destabilisierung der Struktur führen. Durch chemische und physikalische Vernetzung können die Überstrukturen jedoch stabilisiert werden. Dabei können die disperse Phase (Micellkern, Micellhülle), die kontinuierliche Phase (Matrix, Matrix + Hülle) oder beide Phasen vernetzt werden (Abbildung 17).

Die mit der Vernetzung automatisch verbundene Erhöhung des Molekulargewichts reicht in vielen Fällen aus, um Phasenübergänge in andere Überstrukturen auszulösen. Dies ist vor allem bei Überstrukturen niedermolekularer Tenside ein Problem. Nur in wenigen Fällen gelang die Stabilisierung lyotroper Phasen durch Verwendung vernetzbarer, niedermolekularer Tenside.<sup>[75, 76]</sup> Polymere Überstrukturen sind thermodynamisch stabiler und deswegen einfacher zu fixieren. Einen Überblick über die gebräuchlichsten Vernetzungsreaktionen gibt Tabelle 5.<sup>[50, 77–92, 95]</sup>

Eine einfache Fixierung lyotroper Polymerphasen gelingt mithilfe von  $\gamma$ -Strahlung.<sup>[50, 95]</sup> Die Vernetzung durch  $\gamma$ -Strahlung funktioniert dann, wenn die Vernetzungsgeschwindigkeit größer ist als die Abbaugeschwindigkeit. Bei Blockcopolymeren muss diese Bedingung für beide Blöcke gegeben

sein. Es handelt sich um eine sehr leistungsfähige Methode, die eine hohe Vernetzungseffizienz mit hoher Eindringtiefe und minimaler Veränderung des thermodynamischen Zustands verbindet. Sie eignet sich zum Beispiel gut zur Fixierung der Überstrukturen lyotroper Phasen, sodass eine Quellung oder Trocknung der erhaltenen Gele unter Strukturhaltung möglich ist. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen an dünnen Schnitten der getrockneten Gele der lyotropen Phasen in Abbildung 10 wurden erst dadurch möglich.

Nach der Fixierung werden wohldefinierte, stabile Überstrukturen erhalten, die als supramolekulare Objekte weiter chemisch verändert und funktionalisiert werden können. Dabei tritt, ähnlich wie bei Dendrimeren und Fullerenen, die Funktionalisierung molekularer Oberflächen als wichtiger Aspekt in den Vordergrund. Verschiedene Strukturen lassen sich nach ihren Krümmungsradien einordnen (Abbildung 18). Planare Oberflächen haben einen unendlich großen Krümmungsradius.

Während viele supramolekulare Systeme durch schrittweisen Aufbau aus kleineren Molekülen hergestellt werden (Dendrimere, Makrocyclen), entstehen viele größere molekulare Systeme durch Selbstorganisation oder durch gezielte Steuerung der Wachstumskinetik. Dies gilt für Fullerene ebenso wie für Micellen oder Latex-Partikel. Der Aufbau größerer molekularer Strukturen mithilfe physikalisch-che-

Tabelle 5. Fixierung supramolekularer Strukturen.

| Vernetzungsart     | Reaktion                 | Beispiel   |
|--------------------|--------------------------|--|
| photochemisch      | [2+2]-Cycloaddition      | Anthracen, Zimtsäure, Diacetylen <sup>[77–80]</sup>  |
|                    | Radikal-Rekombination    | Photoinitiator, z. B. Irgacure   |
| chemisch           | Polykondensation         | Epoxidharz, <sup>[81, 82]</sup> Polyester <sup>[87]</sup>  |
|                    | Sol/Gel-Prozess          | Kieselsäure  |
|                    | Quaternisierung          | 1,4-Dibrombutan, <i>p</i> -Dibromxylo <sup>[83–85]</sup>   |
| thermisch          | Radikal-Rekombination    | Redoxinitiator, z. B. $\text{Ce}^{4+}$ , <sup>[86, 87]</sup> Fragmentierung, z. B. AIBN, Dibenzoylperoxid <sup>[88–92]</sup> |
| radiochemisch      |                          | $^{60}\text{Co}$ <sup>[50, 95]</sup>   |
| Nebenvalenzbindung | Wasserstoffbrücken       | Cytosin/Guanin   |
|                    | Liganden                 | Chelate  |
|                    | Coulomb                  | Simplexbildung <sup>[93, 94]</sup>   |
| physikalisch       | Unterkühlung, Einfrieren | Abkühlung unter Glaspunkt („frozen micelles“), schnelle Kristallisation  |

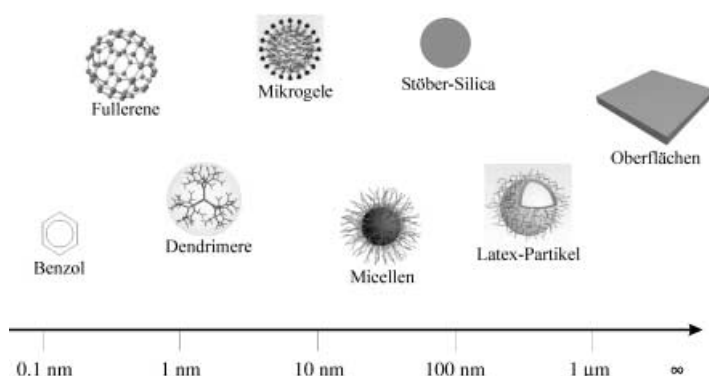


Abbildung 18. Partikel mit definierter Topologie und Oberfläche nach den Krümmungsradien  $R$  ihrer Oberfläche geordnet. Durch gezielte chemische Umsetzung lassen sich die Oberflächen funktionalisieren.

mischer Konzepte ist in vielen Fällen wesentlich einfacher als der schrittweise Aufbau durch eine chemische Synthese. Viele großtechnische Verfahren bedienen sich schon lange solcher Konzepte. Der „Preis“, der für die Nutzung dieser physikalisch-chemischen Konzepte gezahlt wird, ist eine gewisse Verteilung der Molekülgrößen. Diese liegt in vielen Fällen jedoch bei nur wenigen Prozent. Durch Fraktionierungsmethoden lassen sich in vielen Fällen die Verteilungsbreiten reduzieren und zum Teil sogar auf nur eine Spezies, z. B. bei den  $C_{60}$ -Fullerenen, beschränken.

#### 4. Anorganische Nanohybridmaterialien

Nanostrukturen repräsentieren den Übergang vom Atom zum Festkörper. Sie weisen besondere optische, elektronische, magnetische und chemische Eigenschaften auf. Dies hängt mit Größenquantisierungseffekten zusammen, aber auch mit dem hohen Anteil an Oberflächenatomen und den damit zusammenhängenden besonderen Oberflächenzuständen. Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften sind Anwendungen im Bereich der Signalübertragung, der Daten- und Energiespeicherung sowie der Katalyse möglich.

Ein wichtiges Ziel der Materialforschung ist die kontrollierte und gezielte Herstellung einheitlicher Nanostrukturen. Diese umfassen Nanopartikel, aber auch nano- und mesoporöse Materialien. Dabei gilt es, die Partikel oder Poren mit einheitlichem Durchmesser und einheitlicher Form herzustellen sowie für bestimmte Anwendungen eine Anordnung und Einbettung in ein Übergitter zu erhalten.

Um anorganische Nanopartikel zu erzeugen, werden in konventionellen Verfahren die entsprechenden Materialien entweder mechanisch zerkleinert oder aus Vorstufenverbindungen durch Steuerung der Kristallwachstums-kinetik aufgebaut. So werden z. B. bei der Herstellung von Ferrofluiden Magnetitpartikel eine Woche (!) in einer Kugelmühle auf einen Durchmesser von  $<100$  nm klein gemahlen. Zur Stabilisierung der enorm großen spezifischen Oberfläche müssen geeignete Liganden zugesetzt werden, dies gilt insbesondere auch für die gesteuerte Wachstums-kinetik. Diese Verfahren sind für einige Materialien so weit optimiert, dass

größeneinheitliche, wenige Nanometer große Metall- oder Halbleiterpartikel hergestellt werden können.

Zur gezielten Herstellung von Nanopartikeln bietet sich auch die Synthese in Mikrokompartimenten selbstorganisierter Systeme an. Dadurch lässt sich das Größenwachstum der Partikel auf einen bestimmten Durchmesser begrenzen und eine Aggregation zu größeren Partikeln verhindern. Sind die Mikrokompartimente auf einem Übergitter angeordnet, so werden durch diese Art der Synthese auch die Nanopartikel in dieses Gitter integriert. Dadurch entstehen nanostrukturierte Anorganik/Polymer-Hybridmaterialien. Zur Stabilisierung der enorm großen Anorganik/Polymer-Grenzfläche können geeignete Liganden durch polymeranaloge Umsetzungen an die Polymerblöcke angebunden werden.

Die allgemeine Vorgehensweise bei der Herstellung von Nanokolloiden in Polymeren ist schematisch in Abbildung 19 dargestellt. Der Syntheschema ist dabei ähnlich wie im Reaktionskolben. In ein Kompartiment geeigneter Größe werden die Edukte durch Solubilisierung eingebracht (1). Bei

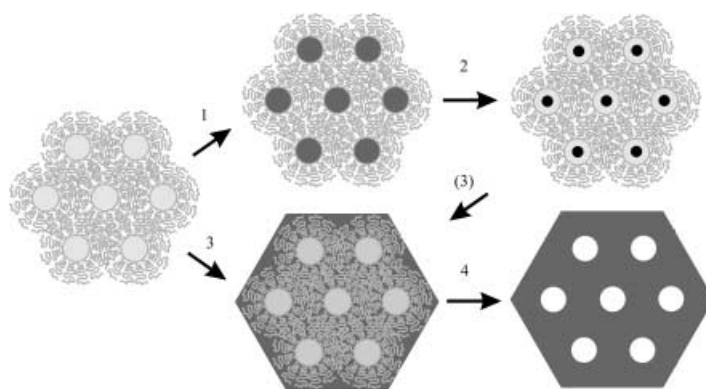


Abbildung 19. Syntheschema für die Herstellung nanostrukturierter Hybridmaterialien. Über Schritt 1 und 2 können Nanoteilchen, über Schritt 3 und 4 mesoporöse Strukturen hergestellt werden. Die Schritte 1 bis 4 führen zu Porenstrukturen mit eingebetteten Nanoteilchen.

ausreichender Sorption können die Edukte durch einfaches Rühren, Imprägnieren oder Quellen in die Kompartimente verteilt werden. Der nächste Schritt ist die chemische Umsetzung im Kompartiment zum gewünschten Material (2). Hierzu muss in einigen Fällen ein zusätzliches Reagens in das Kompartiment transportiert werden, wozu eine ausreichende Permeabilität gewährleistet sein muss. Die Permeabilität hängt direkt mit der Solubilisierung und Diffusivität der Matrix zusammen. Beide Faktoren müssen für eine Optimierung der Synthese berücksichtigt werden. Für hohe Diffusivitäten werden oft gasförmige Reagentien verwendet, die schnell in die Kompartimente eindiffundieren können. Eine Alternative besteht darin, das Kompartimentmaterial selbst als Reagens zu nutzen.<sup>[96]</sup>

Nach der chemischen Umsetzung entstehen zunächst kleine, in der Mikrodomäne homogen verteilte anorganische Primärpartikel. Abhängig von der Stärke der Liganden können die Primärpartikel auf dieser Stufe stabilisiert werden oder innerhalb der Mikrodomäne weiterwachsen. Die Größe der dabei entstehenden anorganischen Partikel hängt von den Keimbildungs- und Wachstumsbedingungen ab (Konzentra-

tion, Domänengröße, Viskosität der Matrix, Stabilisierung der Grenzfläche). So können in den Mikrodomänen unter geeigneten Bedingungen Nano-Einkristalle mit einheitlicher Größe hergestellt werden. Über die Menge an anorganischem Vorstufenmaterial pro Mikrodomäne lässt sich so die Partikelgröße genau einstellen. Für viele Anwendungen, z.B. in der Elektrooptik oder der Katalyse, kann das Material in dem Kompartiment oder der Matrix verbleiben.

Abbildung 19 zeigt auch, wie die kontinuierliche Domäne für die Herstellung poröser Strukturen genutzt werden kann. Durch einen Sol/Gel-Prozess kann in der Matrix ein kontinuierliches anorganisches Netzwerk aufgebaut werden (3). Nach Entfernen des Blockcopolymers durch Extraktion oder Calcinieren wird das poröse Material erhalten. Die Form und der Durchmesser der Poren entsprechen dabei den hydrophoben Mikrodomänen der Polymerphase. Werden die Schritte 3 und 4 nach 1 und 2 durchgeführt, so werden Nanokolloide erhalten, die in die Porenstruktur eingebettet sind.

#### 4.1. Metallhybride

Kleine Metallcluster repräsentieren den Übergang vom Metallatom zum Festkörper. Die Clustergröße bestimmt die optischen, elektronischen und chemischen Eigenschaften des Metalls. So nimmt das Standardpotential vom Silberatom,  $(\text{Ag})_1$ , über  $n$ -atomige Silbercluster,  $(\text{Ag})_n$ , bis zum Festkörper,  $(\text{Ag})_\infty$ , von  $-1.8$  auf  $+0.8$  V zu. Kollektive Schwingungen der Elektronen führen zu Plasmonenresonanzen, die bei Metallclustern der Gruppe Ib (Cu, Ag, Au) zu starken Absorptionen im optischen Bereich führen ( $400 \text{ nm} < \lambda_{\text{max}} < 600 \text{ nm}$ ). Da der Brechungsindex in der Nähe einer starken Absorptionsbande hohe Werte annimmt, werden solche Systeme für Anwendungen in der nichtlinearen Optik untersucht. Bei kleinen Metallclustern handelt es sich bei den meisten Atomen um Oberflächenatome. Besondere Oberflächenzustände zusammen mit der großen spezifischen Oberfläche führen zu außergewöhnlichen katalytischen Eigenschaften.

Um stabile Metallcluster in Polymermatrices (Polymer/Metall-Hybride) herstellen zu können, muss die Grenzfläche zwischen beiden Materialien ausreichend stabilisiert werden. Nach dem HSAB-Konzept sind Metalle meist weiche Säuren und sollten deshalb mit weichen Basen gut stabilisiert werden können. Entsprechend kommen mit N-, S- oder P-Liganden funktionalisierte Polymerblöcke zum Einsatz. Als Vorstufenmaterialien kommen labile Metallkomplexe mit harten Basen (Chloride, Acetate) infrage, die durch Komplexierung mit dem weichenen Liganden in die Polymerkompartimente solubilisiert werden können. Der Ligand darf die Vorstufe nicht zu stark komplexieren, da sonst die Weiterreaktion zum elementaren Metall unterbleibt.

Abbildung 20 zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen von Micellen aus PS-P4VP. In den P4VP-Micellkern wurde für die Herstellung von Au-Nanokolloiden  $\text{HAuCl}_4$  als Vorstufe solubilisiert. Nach Umsetzung mit einem starken Reduktionsmittel ( $\text{LiAlH}_4$ ) entstehen kleine Au-Primärpartikel von ca. 1 nm Durchmesser im Micellkern. Bei langsamer

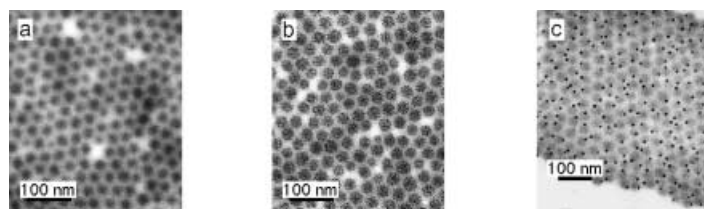


Abbildung 20. Herstellung von Gold-Nanokolloiden in micellaren Blockcopolymersystemen:<sup>[104]</sup> a) mit der Vorstufe ( $\text{HAuCl}_4$ ) beladene Micellen; b) Au-Nanokolloide nach schneller Reduktion; c) Au-Nanokolloide nach langsamer Reduktion.

Reduktion mit  $\text{Et}_3\text{SiH}$  als Reduktionsmittel entsteht pro Micellkern ein Einkristall von 3 nm Durchmesser. Die Micellhüllen verhindern dabei ein weiteres Wachstum zu größeren Kolloidaggregaten.<sup>[104]</sup> Auf diese Weise kann eine Reihe von Metallkolloiden wie Au,<sup>[97–107]</sup> Ag,<sup>[97, 98, 106]</sup> Pd,<sup>[98, 106, 108–111]</sup> Pt,<sup>[98, 107, 108, 110, 112]</sup> Cu,<sup>[98]</sup> Ni,<sup>[98]</sup> Pb,<sup>[98]</sup> Rh<sup>[106, 112]</sup> und Co<sup>[113]</sup> hergestellt werden.

Co-Cluster bestehen unterhalb von 20 nm Durchmesser aus einer magnetischen Einzeldomäne (Weißscher Bezirk). Lösungen solcher Cluster werden als magnetische Flüssigkeiten oder Ferrofluide bezeichnet. Sie weisen superparamagnetisches Verhalten auf. Ferrofluide werden als Dichtungsflüssigkeiten, magnetische Tinten für Drucker und für Anwendungen im medizinischen Bereich (künstliche Muskeln, Tumordiagnostik und Krebstherapie) untersucht. Werden die Cluster in einer Matrix fixiert, so behalten sie die Richtung ihrer Magnetisierung bei und speichern so magnetische Information. Solche Systeme eignen sich für Anwendungen in magnetischen Datenspeichern mit hoher Speicherdichte.

Wie schnell sich Nanomaterialien in technischen Anwendungen durchsetzen können, zeigt das Beispiel des 1988 entdeckten Riesenmagnetowiderstands (GMR; giant magnetoresistance) bei magnetischen Nanodomänen. Auf der Grundlage dieses Effekts konnten sehr empfindliche Sensoren für Magnetfelder entwickelt werden, die in Schreib/Lese-Köpfe für magnetische Speichersysteme integriert wurden. Mittlerweile haben diese Schreib/Lese-Systeme die herkömmlichen Systeme vollständig vom Markt verdrängt. Zurzeit wird der GMR-Effekt zur Entwicklung neuer magnetischer Speichersysteme (MRAMS) mit Speicherdichten von 10 GB pro Chip und Zugriffszeiten unterhalb von 10 ns genutzt.

Bei kleinen Metallclustern sind insbesondere auch ihre katalytischen Eigenschaften von Bedeutung. Solche Cluster weisen an der Oberfläche eine große Zahl von Atomen mit niedriger Koordinationszahl auf, die als Bindungsstellen für Substrate dienen. Als katalytische Reaktionen werden vor allem Hydrierung, Hydrosilylierung und Hydratisierung sowie die Heck-Reaktion untersucht. Darüber hinaus sind Metallcluster auch bei Redox- und anderen Elektronentransferprozessen wie der photochemischen Zersetzung von Wasser (Brennstoffzellen) oder der photokatalytischen Hydrierung von Interesse.

In Blockcopolymer-Micellen hergestellte Metallcluster<sup>[114]</sup> zeichnen sich durch eine hohe katalytische Aktivität bei zugleich hoher Stabilität aus. Durch Fällung oder Ultrafiltration können solche micellaren Katalysatorsysteme zurück-



gewonnen werden. In bestimmten Fällen wird auch eine hohe Selektivität beobachtet; so hydrieren etwa Pd-Kolloide Cyclohexadien selektiv nur zu Cycloocten.<sup>[102]</sup>

Exemplarisch wurde die Heck-Reaktion genauer untersucht. Diese Reaktion ist von großem Interesse in der präparativen Organischen und Makromolekularen Chemie, z.B. bei der Synthese von lumineszierenden Poly(*para*-phenylvinyle) (PPVs). Abbildung 21 zeigt den prozentualen Umsatz bei der Kopplung von Bromacetophenon und

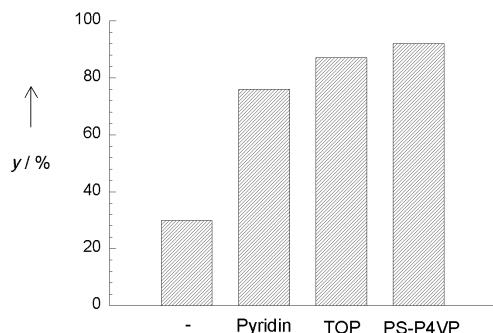


Abbildung 21. Prozentualer Umsatz  $y$  der Heck-Reaktion mit Pd ohne Ligand und für verschiedene Ligandensysteme.<sup>[114]</sup> Der in den Micellen eingebettete Katalysator ergibt den höchsten Umsatz bei wesentlich besserer Stabilisierung. TOP = Tri-*o*-tolylphosphan.

Styrol zum entsprechenden Stilben für verschiedene Ligandensysteme. Ohne die Verwendung stabilisierender Liganden ist die Aktivität gering, und es bildet sich nach einiger Zeit Palladiumschwarz. Dies wird durch die Verwendung stabilisierender Liganden vermieden. Von allen Liganden zeigen in Blockcopolymer-Micellen eingebettete Pd-Cluster die höchste Aktivität. Die gute Stabilisierung wird durch die hohen Turnoverzahlen (70000 mol Produkt pro mol Katalysator) belegt, die deutlich höher sind als bei anderen untersuchten Systemen.

## 4.2. Halbleiterhybride

Die elektronischen Eigenschaften von Halbleiterpartikeln ändern sich bei der Verringerung ihres Durchmessers auf wenige Nanometer. Die räumliche Beschränkung auf den Nanometerbereich ist in einer Dimension, in zwei und in drei Dimensionen möglich. Man spricht dann von Quantenpunkten (quantum dots), Quantendrähten (quantum wires) bzw. Quantentrögen (quantum wells). Diese Quantenstrukturen dienen als Schalt- und Speicherelemente, die mit nur einem einzigen Elektron oder dessen Spin geschaltet werden können. Dadurch lassen sich sehr hohe Rechengeschwindigkeiten erreichen.

Eine Verkleinerung von Halbleiterpartikeln in den Nanometerbereich führt u.a. zu:

- 1) einer Vergrößerung der Bandlücke um mehrere eV (Größenquantisierungseffekt), was zu einer Blauverschiebung der Absorption sowie der Photo- und Elektrolumineszenz führt;
- 2) einer erhöhten Energie photogenerierter Elektronen, was z.B. in der Photovoltaik genutzt wird;

- 3) einer Erhöhung des optischen Absorptionskoeffizienten, was für Anwendungen im UV-Schutz von Bedeutung ist.

Üblicherweise werden Halbleiterstrukturen mit Top-down-Technologien wie der Photolithographie oder der Molekularstrahlepitaxie hergestellt. In den letzten Jahren wurden auch Bottom-up-Methoden erfolgreich eingesetzt. Durch Nutzung von Selbstorganisationsprozessen und durch Kontrolle der Wachstumskinetik haben diese Methoden zur Herstellung von Quantenpunkten oder Nanoteilchen mittlerweile einen hohen Standard erreicht. Monodisperse Nanopartikel aus CdS, CdSe, CdTe, InP und InAs, die sich zu Übergittern organisieren können, sind bereits hergestellt worden. Auch Halbleiter-Nanopartikel lassen sich in den Überstrukturen von Blockcopolymeren herstellen.<sup>[104]</sup> Die Halbleitercluster werden überwiegend durch sulfidische Fällung mit  $H_2S$  erzeugt. Dabei handelt es sich um CdS,<sup>[115–117]</sup> ZnS,<sup>[116, 118, 119]</sup> PbS,<sup>[116, 120]</sup> ZnF,<sup>[119]</sup> CuS,<sup>[116]</sup> CoS,<sup>[116]</sup> FeS<sup>[116]</sup> und ZnO.<sup>[121]</sup>

Ein wichtiges Ziel bei der Herstellung von Halbleiter-Nanopartikeln ist die Größenkontrolle. Eine Möglichkeit dazu besteht in der Variation der Größe der Blockcopolymerdomänen: In kleineren Domänen bilden sich kleinere Halbleiterpartikel, die wegen des Größenquantisierungseffekts Absorptionskanten bei kleineren Wellenlängen aufweisen. In Abbildung 22 ist diese Blauverschiebung der Absorptionskante mit abnehmender Partikelgröße am Beispiel von CdS-Clustern gezeigt. CdS weist als Festkörper eine Absorptionskante bei  $\lambda = 480$  nm auf. Bei kleinen CdS-Nanopartikeln ist die Absorptionskante bis unter 400 nm verschoben. Die Partikel wurden in PMAc-Domänen von PS-PMAc hergestellt.

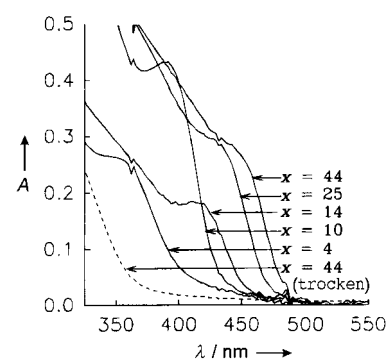
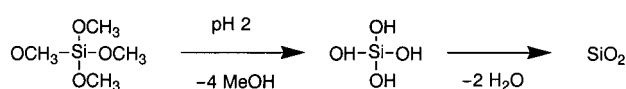


Abbildung 22. Blauverschiebung der Absorptionskante von CdS mit abnehmender Teilchengröße (Größenquantisierungseffekt).<sup>[115]</sup> Die Teilchengröße wurde über den Polymerisationsgrad  $x$  des PMAc-Blocks eingestellt.

Halbleiterpartikel mit abstimmbaren optischen Eigenschaften sind für Anwendungen in der Optoelektronik und Kommunikationstechnik interessant, für die höhere Übertragungsfrequenzen und eine effizientere Nutzung des optischen Spektrums zur Bereitstellung größerer Bandbreiten bei der Datenübertragung wichtig sind. Quantenpunkte werden neuerdings auch als Fluoreszenzmarker für biologische Markierungsexperimente in der Diagnostik und bei der Visualisierung molekularer Prozesse in lebenden Zellen verwendet.<sup>[122, 123]</sup> Weiterhin werden  $TiO_2$ -Partikel mit Durchmessern von 10 bis 30 nm in der Photovoltaik (Grätzel-Zellen) oder als Photokatalysatoren zur Photooxidation von Abwasserreinigung untersucht.<sup>[124]</sup>

### 4.3. Gläser, Keramiken und Biominerale

Nanostrukturierte anorganische Materialien und Anorganik/Polymer-Hybride zeichnen sich durch gute mechanische und thermische Eigenschaften aus. Sie sind oft härter und weniger brüchig als das entsprechende Material ohne innere Strukturierung. Die Natur kennt zahllose Beispiele für Anorganik/Polymer-Komposite, die als leistungsfähige Strukturmaterialien in Form von Knochen, Zähnen und Muschelschalen vorkommen. Solche Hybridmaterialien können durch kontrollierte Kristallisation, durch Sol/Gel-Prozesse in Mikrokompartmenten oder durch Mischen von Polymeren mit Schichtsilicaten hergestellt werden. Beim Sol/Gel-Prozess findet eine Hydrolyse und Kondensation anorganischer Vorstufenmaterialien statt, wodurch amorphe anorganische Materialien entstehen, so z. B. bei der Herstellung von Silica durch Hydrolyse von Tetramethylorthosilicat und anschließende Kondensation (Schema 1). Wird diese Reaktion in



Schema 1.

nanostrukturierten Polymermatrices durchgeführt, so entstehen dabei zunächst mechanisch stabile Silica/Polymer-Hybridmaterialien. Durch Calcinieren kann die Polymermatrix entfernt werden, wodurch die reinen Minerale erhalten werden. Dabei entstehen je nach Topologie der Mikrostruktur nanometergroße Glas- oder Keramikpartikel. So gelang Wiesner et al. die Herstellung von kugel-, zylinder- und plättchenförmigen Silicateilchen aus entsprechenden Hybridmaterialien.<sup>[125]</sup>

In der Natur entstehen Mineral/Polymer-Komposite durch Kristallisation in Gegenwart bestimmter Proteine (Biomineralisation). Die Funktion dieser Proteine ist noch nicht im Detail geklärt. Viele dieser Funktionen lassen sich aber bereits mit Blockcopolymeren nachahmen.<sup>[126]</sup> Dazu wurden verschiedene Systeme wie  $\text{CaCO}_3$ ,<sup>[127–129]</sup>  $\text{Ca}(\text{HPO}_4)$ ,<sup>[130]</sup>  $\text{ZnO}$ <sup>[131]</sup> und  $\text{BaSO}_4$ <sup>[132, 133]</sup> untersucht. So kann die Kristallisation von  $\text{CaCO}_3$  je nach bindendem Polymerblock zu Calcit, Vaterit oder Aragonit führen. Abhängig von den Kristallisationsbedingungen wurde die Bildung von Kugeln, Hohlkugeln, Hanteln oder Fasern beobachtet.<sup>[126]</sup> Die Wirkungsweise der Blockcopolymere bei der kontrollierten biomimetischen Mineralisierung beruht auf ihrer spezifischen Adhäsion an bestimmten Kristallwachstumsflächen sowie einer sterischen Stabilisierung der entstehenden Mikrokristalle.

Polymere Nanokomposite werden als Metallersatz in der Autoindustrie, zur Verstärkung von Polymerfasern und Reifen, als kratz feste und schwer entflammable Beschichtungen und als biokompatible Werkstoffe für Anwendungen in der Prothetik untersucht.

### 4.4. Poröse anorganische Strukturen

Poröse Stoffe werden nach ihren Porendurchmessern in mikroporöse ( $d < 2$  nm), mesoporöse ( $2 \text{ nm} = d < 50$  nm) und

makroporöse Materialien ( $d = 50$  nm) eingeteilt (Abbildung 23). Zu den wichtigsten mikroporösen anorganischen Stoffen gehören die Zeolithe, bei denen es sich um kristalline Alumosilicate mit einer Gerüststruktur handelt, die aus

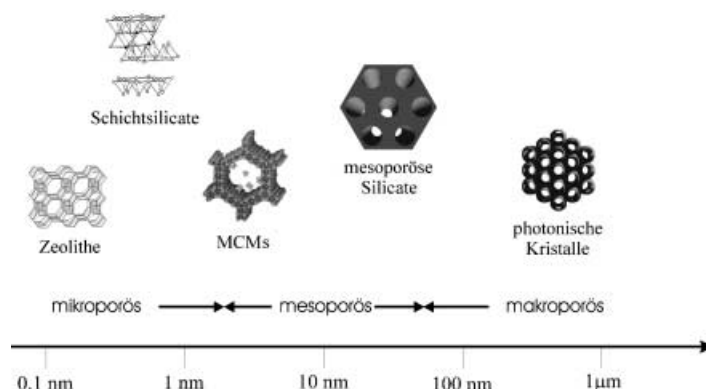


Abbildung 23. Typische Längenskalen dreidimensionaler poröser Strukturen.

Hohlräumen und Kanalsystemen definierter Größe und Form besteht. Je nach Art des Zeoliths liegt der Porendurchmesser im Bereich von 0,4 bis 1,5 nm. Aufgrund dieser Struktur weisen Zeolithe besondere Eigenschaften auf, wie die Fähigkeit zum Ionenaustausch und zur reversiblen Desorption von Wasser. Diese Eigenschaften werden bei den Anwendungen als Ionenaustauscher und Molekularsieb genutzt. Vor allem aber finden Zeolithe als Katalysatoren Verwendung; allein im Bereich der Petrochemie (ZSM-5, Zeolith Y) werden jährlich über 30 Mrd. US-\$ umgesetzt. Für die katalytischen Eigenschaften der Zeolithe sind Brønsted-Säurezentren an der inneren Oberfläche und das elektrostatische Feld im Hohlrauminneren und in den Kanälen maßgeblich.

Mesoporöse Materialien mit Porendurchmessern von über 2 nm wurden 1992 bei der Firma Mobil entwickelt und werden als MCMs bezeichnet. Bei den MCMs handelt es sich um amorphe Silicate oder Alumosilicate mit Porenweiten zwischen 1,6 und 10 nm. Die große Porenweite bietet einen wesentlichen Vorteil gegenüber den Zeolithen, da sehr viel größere Moleküle aufgenommen und umgesetzt werden können.

Bei der Synthese der MCMs werden, wie bei einigen Zeolithsynthesen auch, kurzkettige Tenside eingesetzt. Diese Tenside bilden in wässrigen Lösungen micellare Phasen, in deren Zwischenräumen die gelöste Silicatespezies zur Kondensation gebracht wird. Auf diese Weise entstehen zwischen den Micellen amorphe Silicatwände, die eine Stärke von ca. 1 nm aufweisen. Abhängig von der Konzentration des Tensids bilden sich lyotrope lamellare, hexagonale und kubische Phasen, wodurch unterschiedliche Silicatstrukturen erzeugt werden können. Nach der thermischen Entfernung des Tensids durch Calcinieren werden die Materialien mit freien Porensystemen erhalten.

Lyotrope Phasen von Blockcopolymeren eignen sich zur Herstellung mesoporöser anorganischer Materialien mit noch größeren Porendurchmessern. Porendurchmesser und Wanddicken von über 50 nm können erreicht werden, wodurch

mechanisch stabile, monolithische Materialien erhalten werden können. Entsprechend der Struktur der lyotropen Phase lassen sich auch hier poröse kubische, hexagonale und lamellare Strukturen herstellen (Abbildung 24<sup>[95, 134]</sup>). Über den Sol/Gel-Prozess sind mesoporöses  $\text{SiO}_2$ ,<sup>[135–146]</sup>  $\text{TiO}_2$ ,<sup>[146, 147]</sup>  $\text{NiO}_2$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{ZrO}_2$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{WO}_3$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{HfO}_2$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{SnO}_2$ ,<sup>[147]</sup> sowie gemischte Oxide wie  $\text{SiAlO}_{3.5}$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{SiTiO}_4$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{ZrTiO}_4$ ,<sup>[147]</sup>  $\text{Al}_2\text{TiO}_5$ ,<sup>[147]</sup> und  $\text{ZrW}_2\text{O}_8$ ,<sup>[147]</sup> herstellbar. Nach Entfernen des Polymers durch Calcinieren wird das poröse anorganische Material erhalten. Die Porengröße und Porenform ist durch die hydrophoben Domänen in der lyotropen Phase vorgegeben.

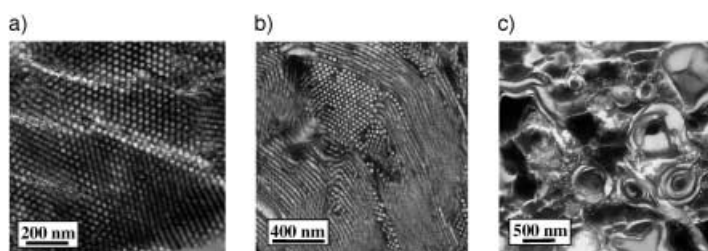


Abbildung 24. Silicate mit a) kubisch geordneten sphärischen Poren, b) hexagonal geordneten zylindrischen Poren und c) lamellaren Poren, hergestellt aus lyotropen Phasen von Blockcopolymeren.<sup>[95, 134]</sup>

Eine Vielzahl von Anwendungen mesoporöser Materialien wird untersucht, z. B.

- als Sorbentien zur Entfernung von Schwermetallen aus Abwässern oder zur Entfernung gasförmiger Verunreinigungen aus Erdgas,
- als Wasserstoff- und Methanspeicher für Brennstoffzellen,
- als Katalysatoren oder Katalysatorträger,
- als transparente thermische Isolationsschichten,
- zur Speicherung und kontrollierten Abgabe pflanzlicher Nährstoffe (Düngemittel, Wasser).

In diesem Zusammenhang werden Möglichkeiten, die chemische Zusammensetzung der Silicate zu variieren, die Oberfläche zu beschichten, die Porengröße zu variieren oder Katalysatoren an der Oberfläche zu verankern zurzeit intensiv untersucht.<sup>[148]</sup>

Makroporöse Materialien mit Porendurchmessern von über 50 nm können mithilfe von Polymerlatexpartikeln erzeugt werden. Diese Materialien werden vor allem für Anwendungen als photonische Kristalle untersucht. Um einen photonischen Kristall herzustellen, der bei Wellenlängen des sichtbaren Lichts funktioniert, muss die Perioden-

länge der Kristallstruktur im Bereich einiger hundert Nanometer liegen. Dafür werden monodisperse Polymerlatizes verwendet, die sich bei hohen Konzentrationen spontan zu kubischen Übergittern anordnen. In den mit Wasser gefüllten Zwischenräumen kann mit dem Sol/Gel-Prozess eine anorganische Matrix hergestellt werden. Nach Entfernen der Latexteilchen durch Calcinieren wird eine poröse anorganische Struktur erhalten (Abbildung 25).<sup>[149]</sup> Die Form und Größe der Poren sowie die Porenabstände entsprechen denen der Latexpartikel in dem selbstorganisierten Übergitter. Für die Matrix werden Materialien mit hoher Dielektrizitätskonstante ( $\text{TiO}_2$ , Halbleiter, Metalle, Chalcogenidgläser) verwendet. Die Größe der photonischen Bandlücke kann durch die Periodenlänge und die Dielektrizitätskonstante der Matrix eingestellt werden. Übergitter mit photonischen Bandlücken sind nur für bestimmte Wellenlängenbereiche transparent und dienen zum verlustfreien Leiten und Schalten optischer Signale.

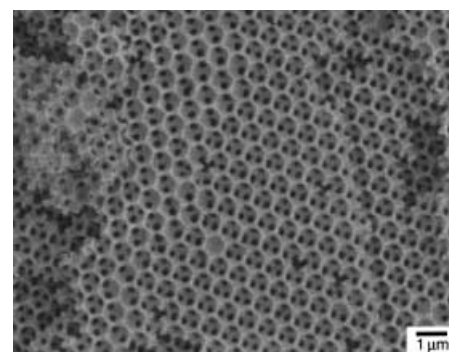


Abbildung 25. Photonischer Kristall, hergestellt mit dem Sol/Gel-Verfahren aus PS-Latices.<sup>[149]</sup>

Aus dem Bereich der porösen Materialien stammt ein Beispiel für die Kombination von Bottom-up- und Top-down-Strategien zur Herstellung von funktionalen Strukturhierarchien (siehe Abschnitt 3.3). Mithilfe der Mikro-Stempeltechnik wurden periodische Strukturen (mit Stegen verbundene Dreiecke) mit einer Periodenlänge  $d_1 = 15 \mu\text{m}$  hergestellt (Abbildung 26). Die Stege und Dreiecke bestehen aus porösem  $\text{SiO}_2$  mit Porengrößen von  $d_2 = 500 \text{ nm}$  (hergestellt durch Templatierung von Latexteilchen) und von  $d_3 = 2 \text{ nm}$  (lyotrope Blockcopolymerphase).<sup>[150]</sup> Mikroskopische Aufnahmen dieser drei Hierarchieebenen sind in Abbildung 26 dargestellt. Solche porösen Silicatstrukturen weisen einen niedrigen Brechungsindex auf ( $n \approx 1.15$ ) und können mit

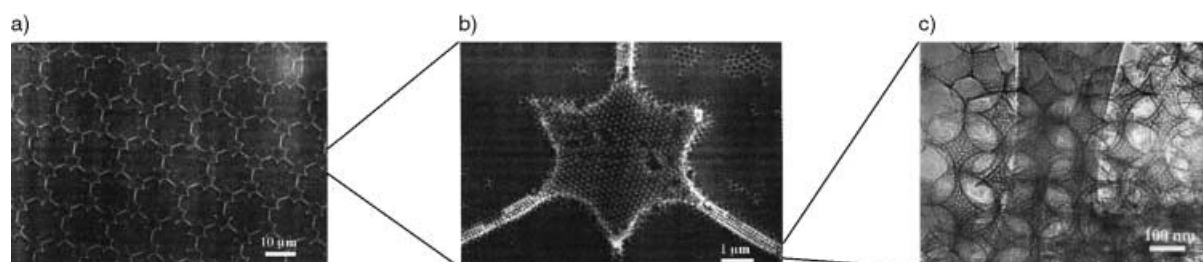


Abbildung 26. Elektronenmikroskopische Aufnahmen einer durch Mikrokontakt drucken und Selbstanordnung hergestellten Strukturhierarchie über drei Organisationsebenen: a) Mikrokontaktmuster ( $d = 15 \mu\text{m}$ ), b) makroporöse Struktur ( $d = 200 \text{ nm}$ ), c) mesoporöse Struktur ( $d = 2 \text{ nm}$ ).<sup>[150]</sup>

Laserfarbstoffen beladen werden. Sie werden gegenwärtig als Wellenleiter für Laser in integrierten optischen Systemen untersucht.<sup>[151]</sup>

## 5. Biomaterialien

Die Organisation und Funktionalisierung von Molekülen auf mehreren Größenskalen ist eine Schlüsseleigenschaft biologischer Systeme. Anhand selbstorganisierter Strukturen lassen sich viele dieser Funktionen nachahmen. Dabei spielen die Materialeigenschaften der verwendeten Polymere eine wichtige Rolle. Nur etwa 10 bis 20 Polymere werden gegenwärtig als Biomaterialien eingesetzt. Die meisten wurden nicht ursprünglich für klinische Zwecke entwickelt, sondern nach Trial-and-Error-Verfahren ausgewählt. Viele haben Langzeitnebenwirkungen und verursachen Komplikationen bei medizinischen Anwendungen. Die kommende Generation polymerer Biomaterialien wird auf molekularer Ebene systematisch entwickelt und soll ein breites Spektrum von spezifischen Anwendungen und Funktionen bei größtmöglicher Sicherheit bieten.

Die Vielfalt von Funktionen, die Polymere übernehmen können, umfasst Kapselung und Tarnung, Zellhaftung und Zellerkennung sowie verschiedene Aktuatorfunktionen (Abbildung 27, Tabelle 6). Generelle Voraussetzung ist ihre Biokompatibilität. Diese wird vor allem von der Oberflächenbeschaffenheit des Polymers beeinflusst. Vielfach sind Polymere gut geeignet, die hydrophile Oberflächen haben oder deren Oberfläche inert ist, d.h. die eine Oberflächenspannung von  $\gamma < 30 \text{ N m}^{-1}$  aufweisen (Teflon, Poly(siloxane),

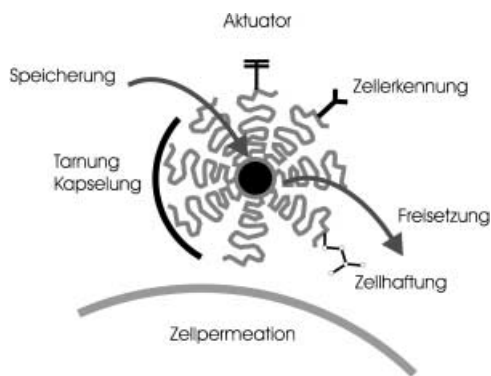


Abbildung 27. Schematische Darstellung biologischer Funktionen, die von selbstorganisierten Polymerstrukturen ausgeübt werden können.

Tabelle 6. Funktionsprinzipien polymerer Biomaterialien.

| Funktion            | Wirkungsprinzip                                   | Beispiel   |
|---------------------|---|--|
| Tarnung             | Hydrophilie                                       | PEO, PAAc, Polysaccharide, Polyvinylalkohol, PVP |
| Chemische Inertheit | $\gamma < 30 \text{ N m}^{-1}$                    | PDMS, Teflon, PIB, PU                            |
| Bioabbaubarkeit     | hydrolytisch oder enzymatisch abbaubare Polyester | PGly, PLac, PA                                   |
| Zellhaftung         |   | adhäsive Glycoproteine, Fibronectin              |
| Zellerkennung       | Vektoren  | Immunoglobuline (IgG), RGD-Sequenz               |
| Zellpermeation      | Membrankompatibilität                             | PEO, Lipide                                      |
| Salz-Aktuator       | Polyelektrolyte                                   | PAAc, Poly(L-lysin)                              |
| Temperatur-Aktuator | Phasenseparation                                  | PPO, PNIPAM                                      |
| Druck-Aktuator      | Phasenübergang durch Ultraschall                  | metastabile Micellen                             |
| Glucose-Aktuator    | Komplexbildung                                    | Tetraphenylborsäure                              |

Poly(isobutylen)). Hydrophile, schwach wechselwirkende Materialien werden vom lebenden System nicht erkannt (Stealth-Systeme) und weisen deswegen eine geringe Cytotoxizität auf. Oft ist es vorteilhaft, funktionelle Gruppen zur Anbindung bioaktiver Moleküle wie Peptide, Oligosaccharide und Antikörper in die Polymerkette einzuführen.

Mehrere dieser polymeren Materialien lassen sich in Blockcopolymeren integrieren. Durch die spontane Selbstorganisation bilden sich funktionale kompartmentierte Strukturen wie Micellen, Vesikel und Gele, die bereits in vielen klinischen Untersuchungen mit viel versprechenden Ergebnissen getestet wurden. Mögliche Anwendungen finden sich im Bereich der Prothetik (künstliche Bandscheiben, Knochenzement), Diagnostik (Gelelektrophorese), Therapie (Chemotherapie, Gentherapie) und Wirkstoffspeicherung/-freisetzung.

### 5.1. Implantate

Implantatmaterialien müssen vor allem drei Bedingungen erfüllen:

- 1) Die mechanischen Eigenschaften wie Elastizitätsmodul und Festigkeit müssen denen des zu ersetzenden Gewebes entsprechen.
- 2) Das Implantat darf nicht durch fibroses Gewebe eingekapselt werden.
- 3) Zwischen Implantat und umgebendem Gewebe sollte sich eine bindende, kontinuierliche Grenzfläche entwickeln.

Die mechanischen Anforderungen an die Implantate können sehr unterschiedlich sein. So zeichnen sich Bandscheiben durch hohe Elastizität aus, während Knochenzemente sehr hart sein müssen. Diese Eigenschaftsprofile lassen sich durch Verwendung mikrostrukturierter Copolymersysteme gut an die zu ersetzenden Gewebe anpassen. Dabei werden bevorzugt telechele Präpolymere wie PIB-Sternpolymere mit  $\omega$ -ständiger Funktionalität verwendet, die am Einsatzort durch Aufpolymerisation eines zweiten Monomers mikrophasenseparieren. Die entstehende Mikrostruktur entspricht etwa der von mikrophasenseparierten Blockcopolymeren, jedoch ohne die definierte Ordnung der Mikrodomänen.

Werden etwa PIB-Sterne mit Cyanacrylat-Endgruppen an den Ort der zu ersetzenden Bandscheibe injiziert, so wird, wie bei einem Sekundenkleber, durch die Feuchtigkeit der Umgebung spontan die Polymerisation der Endgruppen eingeleitet. Dadurch entsteht eine über die Cyanacrylat-Mikro-

domänen chemisch und physikalisch vernetzte elastische PIB-Matrix, die als Ersatz für gebrochene Bandscheiben dienen kann.<sup>[152]</sup> Für die Reparatur gebrochener Hüftgelenkknöchen wurden Knochenzemente aus PIB-Sternen mit Methylmethacrylat(MMA)-Endgruppen verwendet. Bei Anwendung wird zugesetztes MMA aufpolymerisiert, wodurch eine über PIB-Mikrodomänen vernetzte PMMA-Matrix erhalten wird. Diese zeichnet sich durch die Härte von PMMA (Plexiglas) aus. Die elastischen PIB-Mikrodomänen verringern dabei die Sprödigkeit durch Dissipation mechanischer Spannungen (schlagzähes PMMA).<sup>[153–155]</sup>

Eine wichtige Rolle für den Erfolg des Implantats spielt die Biokompatibilität der Oberfläche. Auch hier weisen mikrostrukturierte Polymere und Gele viele Vorteile auf. So können über PIB-Sterne, die mit 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) oder mit *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) endfunktionalisiert sind, durch Aufpolymerisation von weiterem Monomer (HEMA, DMA) mikrostrukturierte, amphiphile Netzwerke hergestellt werden. Die Mikrostruktur ähnelt der lyotroper Blockcopolymerphasen mit Domänengrößen im Bereich von 2 bis 5 nm, jedoch ohne eine definierte Anordnung der Domänen (Salt-and-Pepper-Morphologie).<sup>[156–158]</sup>

Elastische Implantate aus PIB-PHEMA und PIB-PDMA können aufgrund ihrer hydrophilen Oberfläche nur in geringem Umfang Proteine adsorbieren. Abbildung 28 zeigt die Proteinadsorption aus Blutplasma für diese Materialien sowie für konventionelle Materialien wie Glas, PE oder PDMS.<sup>[159]</sup> Vor allem die niedrigen Werte für die Fibrinogen-Adsorption zeigen die gute Blutkompatibilität solcher Materialien. Eine geringe Fibrin-Adsorption ist wichtig zur Vermeidung der Verstopfung von Kapillaren, die oft nur Durchmesser von wenigen Millimetern haben. Auch bioabbaubare Komponenten können in amphiphile Gele eingebaut werden, z.B. bei Materialien aus PEO-PPO-PEO/PLac<sup>[160, 161]</sup> oder PI-PLac,<sup>[162]</sup> die auch als bioabbaubare flexible Fäden verwendet werden.

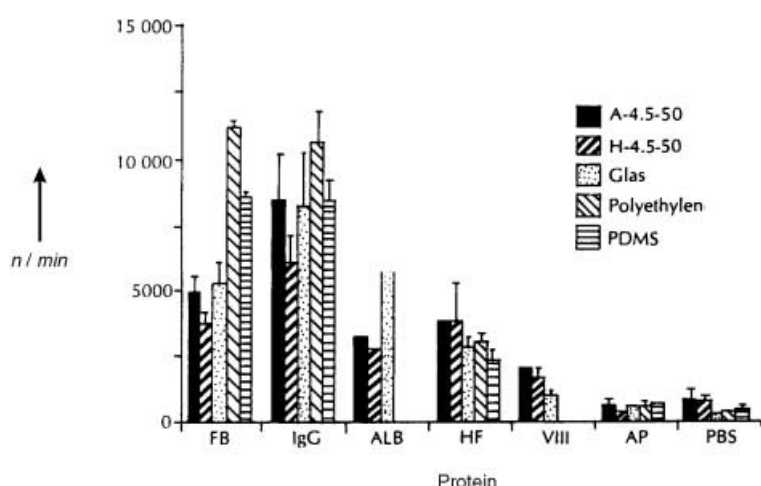


Abbildung 28. Proteinabsorption amphiphiler Gele (A, H) und konventioneller Materialien (Glas, PE, PDMS).<sup>[159]</sup> FB: Fibrinogen, IgG: Immunoglobulin G, ALB: Albumin, HF: Hageman-Faktor, VIII: Willebrand-Faktor, AP: Alphetatoprotein, PBS: phosphatgepufferte Salzlösung (Kontrollexperiment). Die niedrigen Werte der Fibrinogen-Adsorption (FB) weisen auf gute Blutverträglichkeit hin.

## 5.2. Gelelektrophorese

Die Gelelektrophorese ist eine der wichtigsten analytischen Methoden der Molekularbiologie. In den meisten Fällen werden Poly(acrylamid)-Gele als stationäre Phase verwendet. Die Entwicklung leistungsfähiger Trennmedien zur Analyse von Biopolymeren wird intensiv verfolgt. Wegen der EU-weit geplanten Einstufung von Acrylamid in eine besondere Giftklasse ist die Suche nach alternativen Trennmedien sehr dringend geworden.

Prinzipiell wird bei der Chromatographie ein Substanzgemisch aufgrund enthalpischer und entropischer Wechselwirkungen mit der stationären Phase getrennt. Werden lyotrope Phasen amphiphiler Blockcopolymeren als stationäre Phase eingesetzt, so nehmen die Substanzen ein enthalpisches Verteilungsgleichgewicht zwischen hydrophober Domäne und Eluat und ein entropisches Verteilungsgleichgewicht zwischen den durchspülten Micellhüllen und dem Eluat ein. Da die hydrophoben Domänen lyotroper Blockcopolymerphasen sehr groß sind, ist auch die Solubilisierung von Biopolymeren wie Polypeptiden und Polynucleotiden möglich. Gut untersucht sind Verteilungsgleichgewichte zwischen Dextranlösungen und lyotropen PEO-PPO-PEO-Phasen (P105, F68). Dextrane sind wasserlösliche Polysaccharide, die als Blutplasma-Expander oder Säulenmaterialien in der Chromatographie Verwendung finden. Hydrophile Proteine wie Lysozym, Rinderserumalbumin und Cytochrom C bleiben dabei in der wässrigen Phase, während hydrophobe Membranproteine wie Bakteriorhodopsin und Gramicidin D sich fast vollständig in der hydrophoben PPO-Phase anreichern.<sup>[163, 164]</sup> Schwach hydrophobe Substanzen wie Tryptophan- und Phenylalanin-Oligopeptide sowie Cytochrom b(5) verteilen sich abhängig von Salzkonzentration und Temperatur in beiden Phasen.<sup>[165]</sup>

Diese unterschiedliche Anreicherung oder Partitionierung von Biomolekülen in lyotropen Blockcopolymerphasen kann in der Kapillar-Gelelektrophorese (CGE) genutzt werden. Detaillierte Untersuchungen wurden hierzu an PEO-PPO-

EO (F127) durchgeführt. F127 bildet im Konzentrationsbereich von 18 bis 30% und im Temperaturbereich 20–30 °C kubische flüssigkristalline Gelphasen (Abbildung 10). Eine detaillierte Strukturanalyse mit Licht-, Röntgen- und Neutronenbeugung von F127 in Pufferlösungen, wie sie für die DNS-Separation verwendet werden, führten Chu et al. durch.<sup>[166, 167]</sup> Für die technische Anwendung ist es vorteilhaft, dass durch Temperaturniedrigung unter 5 °C ein reversibler Gel/Sol-Übergang zu niedrigviskosen Lösungen stattfindet, die leicht in die CGE-Kapillaren eingefüllt werden können. Die Trennung verschiedener Nucleinsäuren, Oligonucleotide, DNS-Fragmente und von Plasmid-DNS wurde beschrieben.<sup>[168]</sup>

Die Trennungswirkung kann durch Variation von Polymerkonzentration und Temperatur optimiert werden. Es können Trennungsbedingungen erreicht werden, die einen Einsatz in der DNS-Sequenzierung oder der Oligonucleotid-Therapie erlauben (Abbildung 29). Einzelne Nucleotide in dT(12–18)-

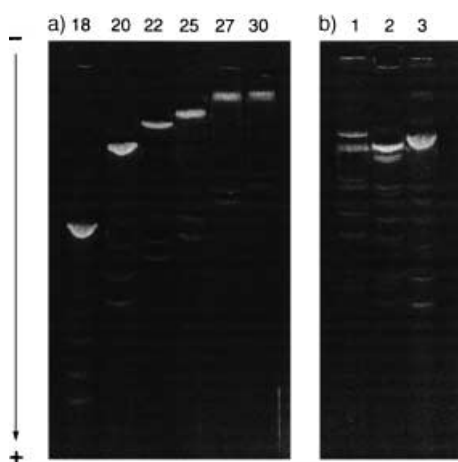


Abbildung 29. Elektrophoretische Trennung doppelsträngiger DNS-Fragmente in einer lyotropen Blockcopolymerphase. a)  $N \times 123$  bp DNS in 18-, 20-, ..., 30-proz. Lösung. b) DNS-Restriktionsfragmente.<sup>[171]</sup>

und dT(19–24)-Standards werden in acht Minuten mit Basislinientrennung aufgetrennt.<sup>[169]</sup> Außer als Trennphase wirkt das Blockcopolymergel auch als Beschichtung, die den elektroosmotischen Fluss auf der inneren Wand der Quarzkapillare unterdrückt. Die Vorteile von Blockcopolymergelen sind somit das hohe Trennungs- und Auflösungsvermögen, die Möglichkeit des Austauschs der stationären Phase (im Unterschied zu den vernetzten Hydrogelen) und die einfache Säulenbehandlung. Hohe Reproduzierbarkeiten der elektrophoretischen Migrationszeiten ( $<2\%$ ) können erreicht werden,<sup>[170]</sup> wodurch die Miniaturisierung und Automation der CGE möglich wird.<sup>[171]</sup>

Ein Problem ist zurzeit noch die Elution in Medien, die Wasserstoffbrücken brechen, z. B. in konzentrierte Harnstoff/Formaldehyd-Lösungen. Diese werden verwendet, um die beiden komplementären DNS-Stränge zu trennen. In diesen Medien ändern sich auch die Löslichkeitseigenschaften der Blockcopolymere stark, sodass eine Strukturhaltung der Überstruktur oft nicht mehr gewährleistet ist. Die Überstrukturen lassen sich jedoch mit den in Abschnitt 3.6 beschriebenen Methoden stabilisieren.

### 5.3. Wirkstofftransport

Gegenwärtig beschäftigt sich die Wirkstoff-Forschung zunehmend mit Wirkstofftransport (drug delivery) und Wirkstoff-Targeting (drug targeting) auf molekularer Ebene. Neue Impulse kommen vor allem durch Fortschritte in der Biotechnologie und Immunologie, die neue Klassen von hochwirksamen Therapeutika wie Polypeptiden, Oligonucleotiden und Genen zur Verfügung stellen. Für diese hochmolekularen Wirkstoffe müssen neue Transport- und Targeting-Mechanismen entwickelt werden. Parallel dazu führte die Entdeckung der monoklonalen Antikörper und das vermehrte Wissen über zelluläre Rezeptoren zu neuen Ansätzen auf diesem Gebiet. Ziel ist es, einen Wirkstoff gezielt an den gewünschten Ort zur richtigen Zeit und über eine gewünschte Zeitdauer zu transportieren.

Makromoleküle als spezifische Transportsysteme in Biologie und Medizin sind äußerst vielfältig. Sie ermöglichen die Kombination einer Vielfalt von Funktionen in einem einzigen Molekül. Kleine Moleküle sind mit einer derartigen Aufgabenvielfalt überfordert.<sup>[172]</sup> Ein Problem bei der Verwendung hochmolekularer Wirkstoffe ist vor allem der proteolytische Abbau, z. B. bei oraler Gabe, und die geringe Permeation durch Zellmembranen. Deswegen müssen solche Substanzen meist parenteral, d. h. intravenös, subkutan oder intramuskulär, appliziert werden. Ihre Gewebsspezifität beschränkt sich zunächst auf die Zellen des reticuloendothelialen Systems (RES), die sie als fremde Mikropartikel erkennen und in Leber und Milz transportieren. Ihre Bioverteilung kann jedoch durch Modifikation der Oberfläche gesteuert werden, z. B. durch die Anbringung von PEO (Stealth-Systeme) oder von monoklonalen Antikörpern (gezieltes Targeting; site-specific targeting). Der proteolytische Abbau lässt sich durch Einkapselung, z. B. in Liposomen, Polymeren oder Polysacchariden, unterdrücken. Durch diese Maßnahmen kann die Verweilzeit, Bioverfügbarkeit und Permeabilität polymerer Wirkstoffe erhöht werden.

Sind Polymere an die Wirkungsstelle transportiert worden, so wird im nächsten Schritt der Wirkstoff freigesetzt. Die Freisetzung kann durch Abbau des Polymers oder Abspaltung des Wirkstoffs vom Polymer, durch Quellung des Polymers und damit verbundene Freisetzung des Wirkstoffs oder durch Effusion des Wirkstoffs erfolgen. Zur Steuerung kann eine Aktuatorfunktion nützlich sein, die abhängig von lokalen Bedingungen wie Salzkonzentration, Temperatur und pH-Wert die Freisetzung des Wirkstoffs auslöst. Als Vehikel für den Wirkstofftransport finden amphiphile Polymere und deren Assoziationsstrukturen zunehmend Interesse.<sup>[173]</sup> Ein Beispiel eines solchen Trägersystems ist in Abbildung 27 gezeigt.

#### 5.3.1. Micellare Systeme

Blockcopolymer-Micellen werden in vielen Arbeitsgruppen als Träger für hydrophobe Wirkstoffe und Gene untersucht. Ihre Kern/Schale-Struktur ähnelt der von Lipoproteinen und Viren. Die Micellhülle ist für die Wechselwirkung mit Proteinen und Zellen maßgeblich. Diese Wechselwirkungen bestimmen die Bioverteilung des Wirkstoffs. Am Kettenende des äußeren Polymerblocks lassen sich endogene Liganden mit Target-Funktion anbinden. Solche „intelligenten“ Träger können ihre Ziele selektiv finden. Die Wirkstoffbindung und -freisetzung wird dagegen vom Polymerblock im Micellkern bestimmt. Mehrere Studien zeigen für Blockcopolymer-Micellen eine lange Residenzzeit im Blut und belegen die Verwendbarkeit von Blockcopolymer-Nanopartikeln als Träger für den gezielten Wirkstofftransport (site-specific drug delivery; Abbildung 30).<sup>[174]</sup>

Die Idee, Blockcopolymer-Micellen als Wirkstoffträger zu verwenden, geht auf Arbeiten von Ringsdorf et al. im Jahre 1984 zurück,<sup>[175]</sup> die Micellen aus Poly(L-lysin-*b*-ethylenoxid) (PLys-PEO) untersuchten.<sup>[176]</sup> Die Wirkstoffe können z. B. mit labilen Peptidbindungen angebunden werden. Protease, die in vielen Tumortypen in erhöhter Konzentration vorkommt, kann diese Bindung spalten. Kataoka et al. konnten später an

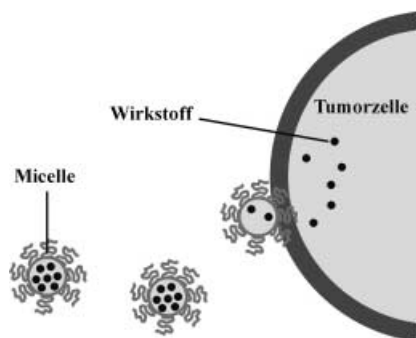


Abbildung 30. Chemotherapie mit Blockcopolymer-Micellen, die Wirkstoffe in die Tumorzelle transportieren.

einem ähnlichen System, Poly(asparaginsäure-*b*-ethylenoxid) (PASP-PEO),<sup>[177]</sup> zeigen, dass Antitumorwirkstoffe auch einfach physikalisch in den Micellkern solubilisiert werden können. Solche Polypeptid-PEO-Blockcopolymere sind als Wirkstoffträger besonders gut geeignet. PASP solubilisiert große Mengen von Antitumorwirkstoffen und ist als Polypeptid bioabbaubar. PEO ist wasserlöslich, chemisch stabil unter physiologischen Bedingungen und verringert die Antigenwirkung des Blockcopolymer/Wirkstoff-Konjugats. An die OH-Endgruppen des PEO-Blocks können Liganden mit Target-Funktion gebunden werden.<sup>[178–181]</sup>

Die PASP-PEO-Blockcopolymer-Micellen weisen in Wasser einen Durchmesser von ca. 60 nm auf. Wegen des kleinen Durchmessers unterbleibt sowohl die Ausscheidung durch die Niere (renale Filtration) als auch die Aufnahme durch das RES, sodass die Micellen lange im Blutstrom zirkulieren. Wegen ihrer niedrigen kritischen Micellbildungskonzentration (cmc) bilden Blockcopolymere auch bei hoher Verdünnung im Blut Micellen. Die in geringer Konzentration vorhandenen Unimere werden im entsprechenden Molekulargewichtsbereich über die Niere ausgeschieden. Am Beispiel von PASP-PEO wurde die Beladung mit dem Wirkstoff Doxorubicin (DOX) und die entsprechende Antitumorwirkung systematisch untersucht.<sup>[177, 180–185]</sup> Subkutane Tumore bei Mäusen konnten durch die erhöhten Dosen bei dieser Form der Chemotherapie in einigen Fällen vollständig abgebaut werden (Abbildung 31).<sup>[186]</sup> Der gezielte Transport zu den Tumorzellen gelingt bei vielen Tumorarten wegen der im Vergleich zu gesundem Gewebe erhöhten Gefäßpermeabilität.

Auch PEO-PPO-PEO-Micellen wurden als Konjugate mit Anthracyclin-Antibiotika (DOX, Ruboxyl, EPI) in der Chemotherapie eingesetzt. Eine Erhöhung der Lebenserwartung von über 150% und eine Tumorstadiumshemmung von über 90% wurden festgestellt. Einige Konjugate bewirkten ein vollständiges Verschwinden des Tumors.<sup>[187]</sup> Hier konnte insbesondere durch Einwirkung von Ultraschall eine verstärkte Wirkstoffaufnahme durch die Krebszellen erzielt werden. Verkapselung und anschließende fokussierte Beschallung von Micellkonjugaten bietet sich somit als weitere Möglichkeit an, Wirkstoffe schonend zu transportieren und in Tumoren gezielt freizusetzen.<sup>[188, 189]</sup>

Die hohe Aktivität von PEO/Wirkstoff-Konjugaten hängt eng mit ihrem besonderen Transportverhalten durch bio-

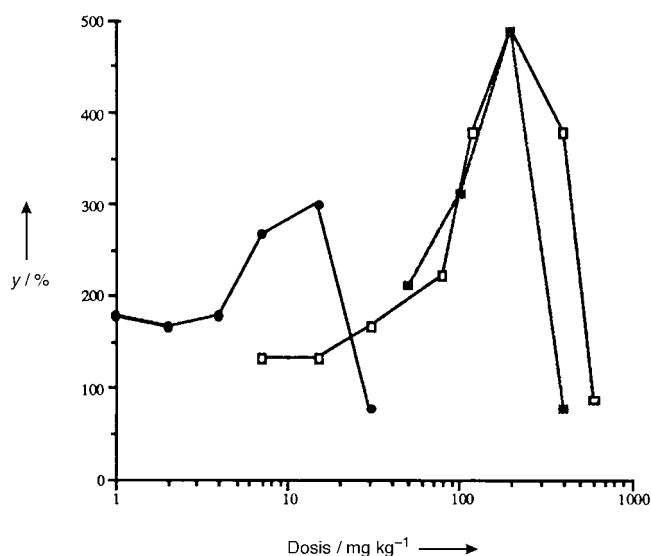


Abbildung 31. Erhöhung der Lebenserwartung  $y$  nach Chemotherapie mit Blockcopolymer-Micellen: ● = DOX, □ = PEO-PASP/DOX 4–17, ■ = PEO-PASP/DOX 5–80. Die Blockcopolymer-Konjugate können bei höherer Dosis verwendet werden und erreichen dadurch eine höhere Antitumorwirkung. Als Wirkstoff wurde DOX verwendet.  $y = 100$  entspricht der Lebenserwartung ohne Chemotherapie.<sup>[186]</sup>

logische Barrieren zusammen. PEO beeinflusst die Mikroviskosität und Permeabilität von Zellmembranen.<sup>[190]</sup> Dies hängt mit einer besonderen Eigenschaft von PEO zusammen: Bei hohem Hydratationsgrad in wässrigen Medien ist PEO hydrophil, bei niedrigem Hydratationsgrad in hydrophober Umgebung ist PEO dagegen hydrophob. So kann PEO an hydrophoben Grenzflächen dehydratisieren und in oder durch diese Grenzflächen transportiert werden. Das Eindringen und Anreichern von PEO in hydrophoben Lipidschichten konnte mit Röntgenreflexion nachgewiesen werden.<sup>[191]</sup>

### 5.3.2. Multiwirkstoffresistenz

Die Entwicklung einer umfassenden Multiwirkstoffresistenz (MDR; multidrug resistance) ist ein großes Problem bei der erfolgreichen chemotherapeutischen Behandlung von Krebs. Obwohl sich viele Krebsarten anfänglich zurückentwickeln, sind Rückfälle häufig und treten oft mit einer Resistenz gegen ein breites Spektrum von strukturell unterschiedlichen Medikamenten auf. In erster Linie maßgeblich ist eine Überexpression des MDR1-Gens, das das Plasmamembranprotein P-gp (P-Glycoprotein) kodiert. Dieses Transportprotein transportiert Wirkstoffe aus der Krebszelle und bewirkt dadurch die Resistenz gegen diese Cytotoxine. Oft führt schon eine kurze Anwendung üblicher chemotherapeutischer Wirkstoffe zu einer schnellen Hochregulierung der Genexpression.

Um dies zu unterdrücken, werden Wirkstoffe entwickelt, die P-gp blockieren und damit eine Akkumulation der Wirkstoffe in der Krebszelle gewährleisten. Hierbei erweisen sich PEO-PPO-PEO-Micellen als überraschend effektiv. Bei Verwendung von PEO-PPO-PEO/Daunorubicin-Konjugaten wurde bei bereits resistenten Krebszellen ein drastischer

Anstieg der Daunorubicin-Aktivität um den Faktor 700 beobachtet (Hypersensibilisierung). Die  $ID_{50}$ -Dosis wurde von  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$  bei freiem Daunorubicin auf  $0.16 \mu\text{g mL}^{-1}$  für Blockcopolymer-konjugiertes Daunorubicin herabgesetzt. Auch bei anderen Wirkstoffen wie DOX, Epirubicin, Vinblastin und Mitomycin C konnte das Blockcopolymer die Aktivität um einen Faktor 20–1000 erhöhen. Dieses Verfahren könnte in Kombination mit chemotherapeutischen Wirkstoffen zur Vermeidung von MDR genutzt werden.<sup>[192–194]</sup>

### 5.3.3. Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke schützt das besonders empfindliche Gehirn vor dem Eindringen schädlicher Stoffe. Die Permeabilität der Kapillärwände ist für viele Stoffe selektiv gesenkt, insbesondere für elektrisch geladene Moleküle. Dieser Effekt entspricht auch anderen im Organismus vorhandenen Blut-Gewebs-Schranken (Blut-Leber, Blut-Placenta), ist aber wirksamer. Die Funktionen der Blut-Hirn-Schranke sind der Schutz des Zentralnervensystems (ZNS) vor schädlichen chemischen Einflüssen und die Aufrechterhaltung einer hohen Konzentration von Stoffen, die für den ZNS-Stoffwechsel wichtig sind, wie Glutaminsäuren,  $K^+$ - und Phosphationen.

Bei In-vitro-Experimenten erwiesen sich nichtionische Blockcopolymere wie PEO-PPO-PEO als erstaunlich effektiv beim Transport von Wirkstoffen durch die Blut-Hirn-Schranke. Dabei dienten Monoschichten von Hirnkapillar-Endothelzellen als Modellsystem. In Gegenwart der Blockcopolymere wurde ein weitaus effektiverer Transport sowie die Akkumulation des Fluoreszenzmarkers Rhodamin 123 in den Zellen beobachtet. Den Untersuchungen zufolge ist die gesteigerte Effizienz ebenfalls auf eine Inhibierung des P-gp-Proteins und auf einen effektiveren Transport über Micellen oder Vesikel durch die Zellmembran zurückzuführen.<sup>[195]</sup> Auch beim Transport durch Darm-Epithelzellen wurde ein erhöhter Transport und vermehrte Anreicherung beobachtet.<sup>[196]</sup>

### 5.3.4. Lyotrope Phasen als Wirkstoffspeicher und Aktuatoren

Auch lyotrope Phasen (Gele) können als Transportsysteme verwendet werden. Die lyotropen Gele kommen entweder direkt zur Anwendung, wie bei der Darreichung von Antibiotika,<sup>[197]</sup> Rheumatika<sup>[198]</sup> oder Insulin,<sup>[199]</sup> oder werden als Mikropartikel dispergiert. Für die Mikropartikelherstellung wird häufig eine w/o/o-Emulsion/Lösung-Extraktionstechnik verwendet, mit der Partikel von ca.  $5 \mu\text{m}$  Durchmesser hergestellt werden können. Die Beladungskapazität und Freisetzungsprofile wurden für einige Systeme genauer untersucht. In Mikropartikeln eines PEO-PPO-PEO/PLGA-Konjugats können z.B. bis zu 40 % Ovalbumin aufgenommen werden. In vivo werden lineare Freisetzungsprofile über 25 Tage bei einer Freisetzungskapazität von bis zu  $3 \mu\text{g mg}^{-1}$  pro Tag beobachtet.<sup>[200]</sup> Auch die Freisetzung von Insulin<sup>[201]</sup> und Impfstoff-Formulierungen mithilfe von Mikropartikeln wird diskutiert.<sup>[202]</sup>

Zur gesteuerten Freisetzung haben Gele und Mikropartikel, die auf Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Salzkonzentration oder pH-Wert reagieren (Aktuatoren), ein hohes Anwendungspotential (Tabelle 7). Die empfindliche Reaktion auf diese Faktoren kann durch Konjugation mit anderen Polymeren oder durch Einführen spezieller Liganden erreicht werden. Ein Beispiel hierfür sind PEO-PPO-PEO/PAAC-Konjugate, die in einfacher Weise durch spontane Komplexbildung über Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen erhalten werden können<sup>[203, 204]</sup> und die eine pH-Wert-, Salzkonzentrations- und Temperatur-Aktuatorwirkung aufweisen. Durch gezielte Veränderung dieser Parameter kann Schrumpfung, Quellung oder Auflösung der Gele bewirkt werden.<sup>[205, 206]</sup> Mit diesen Gelen sind z.B. Proteine, Steroidhormone oder Insulin konjugiert und gezielt freigesetzt worden.<sup>[207]</sup> Durch Anbindung von Phenylboronsäure, die kovalente Komplexe mit Polyolen wie Glucose bildet, können glycoresponsive Systeme erhalten werden.<sup>[208]</sup> Sinkt die lokale Glucosekonzentration, so wird zur Aufrechterhaltung des Komplexbilanzgleichgewichts Glucose aus den

Tabelle 7. Biologische Funktionalisierung von Blockcopolymer-Micellen und Mikropartikeln.

| Partikel           | Kernblock             | Hülle | Wirkstoff                                     | Bemerkung  |
|--------------------|-----------------------|-------|---|--|
| Micellen           | PPO, PLys, PAsp, PLac | PEO   | DOX, Ruboxyl, EPI, Daunorubicin               | HL-60-Krebszellen, subkutane Krebszellen   |
|                    | PPO                   | PEO   | Daunorubicin, DOX, EPI, Vinblastin, Mitocytin | Multiwirkstoffresistenz  |
|                    | PPO                   | PEO   | Rhodamin                                      | Blut-Hirn-Schranke   |
|                    | PAsp                  | PEO   | Fluorescein                                   | Permeation in Endothelzellen   |
| Simplex-Micellen   | P4VP/ETBr             | PEO   | Plasmid-DNS                                   | Gen-Transfektion   |
|                    | Polyspermin           | PEO   | Oligonucleotid                                | Herpesvirus-Inhibierung  |
|                    | PAsp                  | PEO   | Lysozym                                       |  |
| Mikropartikel/Gele | PEI                   | PEO   | Plasmid-DNS                                   | Gen-Transfektion   |
|                    | PPO                   | PEO   | Antibiotika                                   | Wundbehandlung   |
|                    | PPO                   | PEO   | Diclofenac                                    | Rheumabehandlung   |
|                    | PIB                   | PHEMA |   |  |
|                    | PU/PPO                | PEO   |   |  |
|                    | PLac/PGly/PPO         | PEO   | Ovalbumin                                     |  |
|                    | PAAC/PPO              | PEO   | Steroidhormon                                 |  |
|                    |                       | PEO   | Insulin                                       | Glykämie   |
|                    | Polyurethan/PPO       | PEO   |   |  |
|                    | Plasmid-DNS/Lipid/PPO | PEO   |   | Gen-Transfektion   |
|                    | PPO                   | PEO   |   | Phagocyt-Resistenz, radiodiagnostische Bildgebung, Knochenmark, Galle, Lymphknoten |
|                    |                       |       |   |  |



Mikropartikeln freigesetzt. Modellkonjugate aus PEO-PPO-PEO/PAAc/Concanavalin sind für die glucoseresponsive Insulinfreisetzung in Entwicklung.<sup>[209]</sup>

## 5.4. Gentherapie

Das internationale Humangenom-Projekt ist mittlerweile abgeschlossen und stellt mit seinen Ergebnissen in Aussicht, mit den Methoden der Gentechnik und Gentherapie Krankheiten heilen zu können. Das Potential der Gentherapie ist sehr groß; es gibt über 4000 menschliche Genkrankheiten und praktisch jede Krankheit wird grundlegend durch genetische Faktoren beeinflusst.

Bei der Gentherapie werden Gene in die Zellen eingebracht, die ein fehlendes oder defektes Gen ersetzen oder ein defektes Gen blockieren. Zur Einbringung des Gens (Transfektion) werden genetisch veränderte Viren (Retroviren) verwendet, bei denen die Gensequenz für die Vermehrung entfernt und durch Fremd-DNS ersetzt wurde. Als Teil ihres Lebenszyklus integrieren sie ihr Genom in das genetische Material der Wirtszelle und bewirken so die Transfektion. Die Nachteile einer Gentherapie mit Retroviren bestehen in einer hohen Antigenwirkung, der Gefahr der Rekombination mit Wildtypviren und einer Zellschädigung durch virale Vektoren.

Deshalb wird nach synthetischen, nichtviralen Gentransfersystemen gesucht, die Plasmid-DNS nutzen. Diese kann mit der modernen Fermentationstechnologie großtechnisch hergestellt werden. Plasmide sind kleine, kreisförmige extrachromosomale DNS-Moleküle, die die Fähigkeit der unabhängigen Replikation in einer Wirtszelle haben. Speicherung und Transport von Plasmid-DNS kann mithilfe kationischer Partikel erfolgen. Diese bilden wegen der elektrostatischen Anziehung mit der negativ geladenen Plasmid-DNS stabile Komplexe. Zur Komplexierung werden z. B. Liposomen aus kationisch geladenen Lipiden genutzt. Die Verwendung von Polykationen führt ebenfalls zur spontanen Bildung stabiler Polyelektrolytkomplexe (Simplexe). Lösliche Simplexe aus Plasmid-DNS mit verschiedenen Polykationen zeigten erhöhte Plasmidpenetration in Zellen. Dies bildet einen neuen Ansatz für eine effektive Transfektion genetischer Materialien *in vivo*.<sup>[210]</sup>

Ein Problem der Simplexe ist ihre geringe Löslichkeit. Die Löslichkeitseigenschaften von Simplexen können durch Verwendung von Polykation-PEO-Blockcopolymeren wesentlich verbessert werden. Untersuchungen an Simplexen aus PMAc-PEO und Poly(4-vinyl-*N*-ethylpyridiniumbromid) (P4VPEtBr) zeigten, dass wasserlösliche stöchiometrische Komplexe gebildet werden. Die Komplexe haben eine wohldefinierte micellare Struktur mit einem Kern aus den gebildeten Simplexen, umgeben von einer PEO-Corona. Die Micellen lösen sich bei Zugabe von Salz wieder auf (Abbildung 32).<sup>[211–213]</sup> Zur Adressierung an bestimmte Zelltypen kann die Micelle mit einem Liganden konjugiert werden, der nur von Zellen mit dem entsprechenden Rezeptor erkannt und aufgenommen wird. Dies wurde z.B. durch kovalente Anbindung eines Glycoproteins mit exponierten Galactose-resten an Poly-L-lysin erreicht, welches negativ geladene DNS komplexiert.

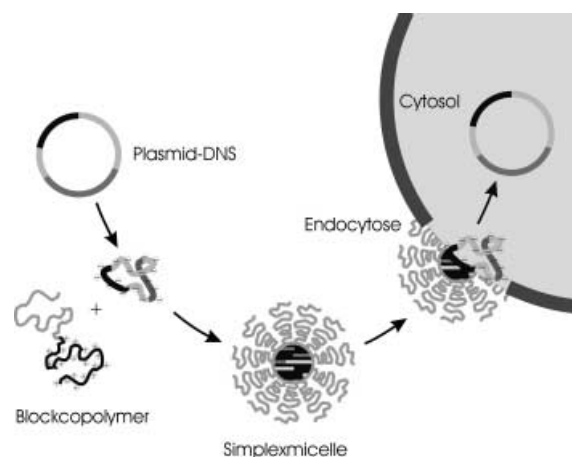


Abbildung 32. Verkapselung und Transport von Plasmid-DNS in Micellen. Nach Transport in die Zelle wird die DNS wegen der hohen lokalen Ionenstärke wieder freigesetzt.

Zur Untersuchung der therapeutischen Wirkung wurden z.B. Polyspermin-PEO-Blockcopolymere verwendet, die spontan wasserlösliche Komplexe mit Oligonucleotiden bilden.<sup>[214]</sup> Als Oligonucleotid wurde ein DNS-Abschnitt verwendet, der die Reproduktion des Herpes-Simplex-Virus 1 inhibiert. Titerbestimmungen 22 und 39 Stunden nach der Infektion zeigten, dass der Komplex die Reproduktion des Virus unter die Nachweisgrenze inhibiert. Das freie Oligonucleotid hatte nur eine Kurzzeitwirkung.<sup>[215]</sup> Die Aufnahme von Plasmid-DNS und Zelltransfektion kann weiter erhöht werden, wenn gleichzeitig PEO-PPO-PEO-Blockcopolymere zugesetzt werden, die die Membraneigenschaften verändern.<sup>[216, 217]</sup>

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Selbstorganisierende Systeme bieten vielfältige Möglichkeiten zur Strukturierung und Funktionalisierung von Materialien auf nano- und mesoskopischen Größenskalen. Mit einfachen molekularen Bausteinen lässt sich eine Fülle von Überstrukturen realisieren. Interessant sind dabei insbesondere makromolekulare Bausteine, da hier die grundlegenden Mechanismen der Selbstorganisation gut verstanden wurden, die guten Materialeigenschaften bekannt sind und sich mehrere Funktionen auf einem Makromolekül implementieren lassen. Dadurch ergeben sich viele Ansatzpunkte für die Herstellung neuartiger anorganischer Materialien und Materialien mit biologischer Funktion. Häufig lassen sich diese Konzepte auf technisch einfacher herzustellende Polymere wie Pfropfcopolymere und Latices übertragen. Somit eröffnen sich gute Möglichkeiten für das wirtschaftliche Scale-up der Synthese.

In einigen Fällen gelingt bereits der kontrollierte Aufbau von Strukturhierarchien. In der Natur sind hierarchische Strukturen von grundlegender Bedeutung für die räumliche und zeitliche Organisation der chemischen Prozesse in einer Zelle. Die durch die Primärstruktur bei Proteinen vorgegebene Ausbildung der Sekundärstruktur  $\leftrightarrow$  Tertiärstruktur  $\leftrightarrow$  Quartärstruktur oder der Gliederung von Muskeln in Aktin/Myosin-Filament  $\leftrightarrow$  Myofibrille  $\leftrightarrow$  Muskelfaser sind dafür gute Beispiele. Die zeitliche Koordination aller Strukturein-

heiten ermöglicht erst die Kontraktion eines Muskels. Von einer ähnlich perfekten Beherrschung der strukturellen und dynamischen Organisation in polymeren Systemen ist man noch sehr weit entfernt. Die Kontrolle dieses Zusammenspiels ist bei Aktuatoren noch am weitesten vorangeschritten. In vielen Fällen wird es nicht eine Konkurrenz von Bottom-up- und Top-down-Strategie, sondern eine Kombination beider Methoden sein, die zu definierten funktionalen Strukturen führt.

In den nächsten Jahren wird die Frage der Adressierbarkeit selbstorganisierter Systeme immer bedeutender werden. Hier geht es z.B. um die Möglichkeit, die Übertragung und Speicherung von elektrischen oder magnetischen Signalen in selbstorganisierten Architekturen zu steuern. In der Natur zeigt sich etwa bei der Weiterleitung und Speicherung von Information in Nervenzellen, dass dies grundsätzlich möglich ist. Die Informationsverarbeitung erfolgt über komplizierte Strukturhierarchien wie Neurotransmitter  $\leftrightarrow$  Synapse  $\leftrightarrow$  Axon  $\leftrightarrow$  Neuronennetzwerk. Die Anbindung solcher selbstorganisierter Informationsstrukturen an die Außenwelt über eine definierte Schnittstelle ist dabei eine Problematik, die in einem ganz anderen Zusammenhang bearbeitet wird: Einige Forschergruppen beschäftigen sich mit der Anbindung von Neuronen an Transistoren und externe Schaltkreise.<sup>[218, 219]</sup> Ansätze für die Entwicklung selbstorganisierter Informationsstrukturen wie die Signalleitung und Speicherung in Gehirnen sind eine Herausforderung und eine Quelle der Inspiration.

Das anwendungstechnische Potential nano- und mesoskalierter Materialien ist unbestritten. Im Jahr 2000 wurde vom US-Präsidenten die National Nanotechnology Initiative mit einem Investitionsvolumen von über 500 Millionen US-\$ auf den Weg gebracht. Ähnliche Aktivitäten gibt es in Japan und Europa.<sup>[220]</sup> In allen Fällen wird dabei auch die notwendige Ausbildung von Wissenschaftlern auf interdisziplinären Gebieten der Chemie, Physik, Biologie, Medizin und Materialforschung weiter gefördert. Interdisziplinarität ist ein charakteristisches Merkmal dieses Forschungszweiges. Es zeigt sich, dass neue Forschungsrichtungen an der Nahtstelle traditioneller Fachgebiete sehr fruchtbar sein können. Sie sind oft Ausgangspunkte für völlig neue und unkonventionelle Lösungsansätze.

Eingegangen am 2. Mai 2001 [A 471]

- [1] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Lexikon Chemie*, Thieme, Stuttgart, **1996**.
- [2] *Lexikon der Biologie*, Spektrum, Heidelberg, **2000**.
- [3] P. W. Anderson, D. L. Stein in *Self-organizing Systems* (Hrsg.: I. Yates, F. Eugene), Plenum, New York, **1987**.
- [4] Die Strukturen in Abbildung 1 wurden durch eine Überlagerung von Modulationen  $\eta(r) = \sum_{n=1}^d \cos(2\pi r c_n/d)$  erzeugt, wobei die Vektoren  $c$  gegeben sind durch  $c_1^d = (0,1)$  und  $c_n^d = (\cos(2\pi n/3), \sin(2\pi n/3))$ .
- [5] M. Seul, D. Andelman, *Science* **1995**, 267, 476.
- [6] M. W. Matsen, F. S. Bates, *Macromolecules* **1996**, 29, 1091.
- [7] R. Jerome, J. D. Tong, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1998**, 3, 573.
- [8] Y. Yagci, M. K. Mishra in *The Polymeric Materials Encyclopedia*, CRC, Boca Raton, **1996**.
- [9] G. Riess, G. Hurtrez, P. Bahadur in *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* (Hrsg.: H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, G. Menges), Wiley, New York, **1985**.

- [10] J. P. Kennedy, B. Ivan, *Designed Polymers by Carbocationic Macromolecular Engineering*, Hanser, München, **1991**.
- [11] K. Matyjaszewski, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1996**, 1, 769.
- [12] B. Y. K. Chong, T. P. T. Le, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **1999**, 32, 2071.
- [13] J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **1998**, 31, 5559.
- [14] D. G. Hawthorne, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **1999**, 32, 5457.
- [15] J. Krstina, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, C. T. Berge, *Macromol. Symp.* **1996**, 111, 13.
- [16] L. A. Mango, R. W. Lenz, *Makromol. Chem.* **1973**, 163, 13.
- [17] N. A. Mohammadi, G. L. Rempel, *Macromolecules* **1987**, 20, 2362.
- [18] J. H. Rosedale, F. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3542.
- [19] M. D. Gehlsen, F. S. Bates, *Macromolecules* **1993**, 26, 4122.
- [20] M. Antonietti, S. Förster, J. Hartmann, S. Oestreich, *Macromolecules* **1996**, 29, 3800.
- [21] D. R. Invengar, S. M. Perutz, C. A. Dai, C. K. Ober, E. J. Kramer, *Macromolecules* **1996**, 29, 1229.
- [22] M. Antonietti, S. Förster, M. A. Micha, S. Oestreich, *Acta Polym.* **1997**, 48, 262.
- [23] S. Ramakrishnan, *Macromolecules* **1991**, 24, 3753.
- [24] W. Gronski, J. Sanger, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1997**, 18, 59.
- [25] J. Selb, Y. Gallot in *Developments in Block Copolymers*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Goodman), Elsevier, Amsterdam, **1985**, S. 27.
- [26] C. Ramireddy, Z. Tuzar, K. Prochazka, S. E. Webber, P. Munk, *Macromolecules* **1992**, 25, 2541.
- [27] H. Vink, *Makromol. Chem.* **1970**, 131, 133.
- [28] W. A. Thaler, *Macromolecules* **1983**, 16, 623.
- [29] Y. Ren, T. P. Lodge, M. A. Hillmyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6830.
- [30] C. G. Gebelein, D. Murphy in *Advances in Biomedical Polymers* (Hrsg.: C. G. Gebelein), Plenum, New York, **1987**.
- [31] „Polymerization in Microemulsions“: F. Candau in *Polymerization in Organized Media* (Hrsg.: E. C. Paleos), Gordon & Breach, Philadelphia, **1992**, S. 215–282.
- [32] M. Antonietti, R. Basten, S. Lohmann, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, 196, 441.
- [33] „Heterophase Polymerization in Inverse Systems“: K. Landfester, H.-P. Hentze in *Reactions and Synthesis in Surfactant Systems* (Hrsg.: J. Texter), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 471–499.
- [34] K. Landfester, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, im Druck.
- [35] D. C. Blackley, *Polymer Latexes*, 2. Aufl., Kluwer, Dordrecht, **1997**.
- [36] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, 26, 62.
- [37] C. Beck, W. Härtl, R. Hempelmann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1297.
- [38] Z. Tuzar, P. Kratochvil in *Surface and Colloid Science* (Hrsg.: E. Matijevic), Plenum, New York, **1993**.
- [39] A. Gast, *NATO ASI Ser. Ser. E* **1998**, 303, 311.
- [40] B. Chu, *Langmuir* **1995**, 11, 414.
- [41] P. Alexandridis, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1996**, 1, 490.
- [42] J. Selb, Y. Gallot in *Developments in Block Copolymers*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Goodman), Elsevier, Amsterdam, **1985**, S. 27.
- [43] M. Moffitt, K. Khogaz, A. Eisenberg, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 95.
- [44] S. Förster, M. Zisenis, E. Wenz, M. Antonietti, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 9956.
- [45] A. Qin, M. Tian, C. Ramireddy, S. E. Webber, P. Munk, Z. Tuzar, *Macromolecules* **1994**, 27, 120.
- [46] A. R. Eckert, S. E. Webber, *Macromolecules* **1996**, 29, 560.
- [47] D. Voulgaris, C. Tsitsilianis, V. Grayer, E. Esselink, G. Hadziioannou, *Polymer* **1999**, 40, 5879.
- [48] D. Voulgaris, C. Tsitsilianis, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, im Druck.
- [49] H.-G. Elias, *Makromoleküle*, Bd. 1, Hüthig & Wepf, Basel, **1990**.
- [50] S. Förster, B. Berton, H.-P. Hentze, E. Krämer, M. Antonietti, P. Lindner, *Macromolecules* **2001**, 34, 4610.
- [51] B. Discher, Y.-Y. Won, D. Ege, J. Lee, F. S. Bates, D. Discher, D. Hammer, *Science* **1999**, 284, 113.
- [52] R. Dimova, H.-G. Döbereiner, S. Förster, B. Pouligny, U. Seifert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] S. Förster, U. Borchert, U. Lipprandt, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [54] G. Wanka, H. Hoffmann, W. Ulbricht, *Macromolecules* **1994**, 27, 4145.
- [55] S. Förster, A. K. Khandpur, J. Zhao, F. S. Bates, I. W. Hamley, A. J. Ryan, W. Bras, *Macromolecules* **1994**, 27, 6922.
- [56] A. K. Khandpur, S. Förster, F. S. Bates, I. W. Hamley, A. J. Ryan, W. Bras, K. Almdal, K. Mortensen, *Macromolecules* **1995**, 28, 8796.
- [57] Für die Abbildungen danken wir Dr. Christian Burger.
- [58] R. D. Piner, J. Zhu, F. Xu, S. H. Hong, C. A. Mirkin, *Science* **1999**, 283, 661.
- [59] S. H. Hong, J. Zhu, C. A. Mirkin, *Science* **1999**, 286, 523.
- [60] J. Ruokolainen, M. Saariaho, O. Ikkala, G. ten Brinke, E. L. Thomas, M. Torkkeli, R. Serimaa, *Macromolecules* **1999**, 32, 1152.
- [61] U. Breiner, U. Krappe, R. Stadler, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, 17, 567.
- [62] R. Nagarajan, M. Barry, E. Ruckenstein, *Langmuir* **1986**, 2, 210.
- [63] S. A. Slocum, A. Kilara, R. Nagarajan, in *Flavors and Off-Flavors* (Hrsg.: G. Charalambous), Elsevier, Amsterdam, **1990**, S. 233.
- [64] S. Slocum, Dissertation, Pennsylvania State University, **1990**.
- [65] P. N. Hurter, T. A. Hatton, *Langmuir* **1992**, 8, 1291.
- [66] T. Nivaggioli, B. Tsao, P. Alexandridis, T. A. Hatton, *Langmuir* **1995**, 11, 119.
- [67] G. Wu, B. Chu, D. K. Schneider, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 5094.
- [68] A. Tontisakis, R. Hilleker, B. Chu, *J. Colloid Interface Sci.* **1990**, 135, 427.
- [69] A. V. Kabanov, I. R. Nazarova, I. V. Astafieva, E. V. Batrakova, V. Alakov, V. Yu, A. A. Yaroslavov, V. A. Kabanov, *Macromolecules* **1995**, 28, 2303.
- [70] E. Matijevic, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1996**, 1, 176.
- [71] Z. Tuzar, P. Kratochvil, *Surf. Colloid Sci.* **1993**, 15, 1.
- [72] Z. Tuzar, P. Bahadur, P. Kratochvil, *Makromol. Chem.* **1981**, 182, 1751.
- [73] A. Gupta, R. Nagarajan, A. Kilara, *Biotechnol. Prog.* **1991**, 7, 348.
- [74] W. J. van Ooij, *Rubber Chem. Technol.* **1979**, 52, 605.
- [75] W. Srisiri, Y. S. Lee, T. M. Sisson, B. Bondurant, D. F. O'Brian, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15397.
- [76] D. H. Gray, S. Hu, E. Juangt, D. L. Gin, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 731.
- [77] J. L. Yang, G. Wegner, *Macromolecules* **1992**, 25, 1791.
- [78] A. Guo, G. Liu, J. Tao, *Macromolecules* **1996**, 29, 2487.
- [79] G. Liu, L. Qiao, A. Guo, *Macromolecules* **1996**, 29, 5508.
- [80] G. Liu, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1998**, 3, 200.
- [81] M. A. Hillmyer, P. M. Lipic, D. A. Hajduk, K. Almdal, F. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2749.
- [82] P. M. Lipic, F. S. Bates, M. A. Hillmyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8963.
- [83] K. Ishizu, T. Fukutomi, *J. Polym. Sci. Part C* **1988**, 26, 281.
- [84] K. Ishizu, M. Sugita, H. Kotsubo, R. Saito, *J. Colloid Interface Sci.* **1995**, 169, 456.
- [85] H. Huang, T. Kowaleski, E. E. Remsen, R. Gertzmann, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11653.
- [86] H. Huang, E. E. Remsen, K. L. Wooley, *Chem. Commun.* **1998**, 1415.
- [87] Y. Y. Won, H. T. Davis, F. S. Bates, *Science* **1999**, 283, 960.
- [88] K. Prochazka, M. K. Baloch, Z. Tuzar, *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 2521.
- [89] D. J. Wilson, G. Riess, *Eur. Polym. J.* **1988**, 24, 617.
- [90] R. Saito, K. Ishizu, T. Fukutomi, *Polymer* **1992**, 33, 1712.
- [91] K. B. Thurmond, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7239.
- [92] K. B. Thurmond, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6656.
- [93] E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davis, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2201.
- [94] F. Caruso, R. A. Caruso, H. Möhwald, *Science* **1998**, 282, 1111.
- [95] H.-P. Hentze, E. Krämer, B. Berton, S. Förster, M. Antonietti, M. Dreja, *Macromolecules* **1999**, 32, 5803.
- [96] C. Roos, M. Schmidt, J. Ebenhoch, F. Baumann, B. Deubzer, J. Weis, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 761.
- [97] Y. Ng Cheong Chan, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 24.
- [98] R. T. Clay, R. E. Cohen, *Supramol. Sci.* **1995**, 2, 183.
- [99] J. P. Spatz, A. Roescher, M. Möller, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 337.
- [100] J. P. Spatz, S. Mößmer, M. Möller, *Chem. Eur. J.* **1996**, 1, 1552.
- [101] M. Möller, J. P. Spatz, A. Roescher, S. Mößmer, S. T. Selvan, H. A. Klok, *Macromol. Symp.* **1997**, 117, 207.
- [102] M. Antonietti, E. Wenz, L. Bronstein, M. Seregina, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 1000.
- [103] M. Antonietti, S. Förster, J. Hartmann, S. Oestreich, E. Wenz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, 44, 579.
- [104] S. Förster, M. Antonietti, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 195.
- [105] L. Bronstein, D. Chernyshov, P. Valetsky, N. Tkachenko, H. Lemmetyinen, J. Hartmann, S. Förster, *Langmuir* **1999**, 15, 83.
- [106] M. Antonietti, S. Förster, J. Hartmann, S. Oestreich, *Macromolecules* **1996**, 29, 3800.
- [107] L. M. Bronstein, S. N. Sidorov, A. Y. Gourkova, P. M. Valetsky, J. Hartmann, M. Breulmann, H. Cölfen, M. Antonietti, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 280, 348.
- [108] Y. Ng Cheong Chan, G. S. W. Craig, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 885.
- [109] A. Roescher, M. Hempenius, M. Möller, *Acta Polym.* **1996**, 47, 481.
- [110] L. M. Bronstein, M. V. Seregina, O. A. Platonova, Y. A. Kabachii, D. M. Chernyshov, M. G. Ezernitskaya, L. V. Dubrovina, T. P. Bragina, P. M. Valetsky, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 1357.
- [111] K. Tsutsumi, Y. Funaki, Y. Hirokawa, T. Hashimoto, *Langmuir* **1999**, 15, 5200.
- [112] S. N. Sidorov, L. M. Bronstein, P. M. Valetsky, J. Hartmann, H. Cölfen, H. Schnablegger, M. Antonietti, *J. Coll. Interface Sci.* **1999**, 212, 197.
- [113] O. A. Platonova, L. M. Bronstein, S. P. Solodovnikov, I. M. Yanovskaya, E. S. Obolonkova, P. M. Valetsky, E. Wenz, M. Antonietti, *Colloid Polym. Sci.* **1997**, 275, 426.
- [114] S. Klingelhöfer, W. Heitz, A. Greiner, S. Oestreich, S. Förster, M. Antonietti, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10116.
- [115] M. Moffitt, L. McMahon, V. Pessel, A. Eisenberg, *Chem. Mater.* **1995**, 7, 1185.
- [116] J. Yue, R. E. Cohen, *Supramol. Sci.* **1994**, 1, 117.
- [117] M. Möller, J. P. Spatz, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1997**, 2, 177.
- [118] V. Sankaran, J. Yue, R. E. Cohen, R. R. Schrock, R. J. Silbey, *Chem. Mater.* **1993**, 5, 1133.
- [119] J. Yue, V. Sankaran, R. E. Cohen, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4409.
- [120] R. S. Kane, R. E. Cohen, R. Silbey, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1919.
- [121] E. Wenz, Dissertation, Freie Universität Berlin, **1996**.
- [122] W. C. W. Chan, S. N. Nie, *Science* **1998**, 281, 2016.
- [123] M. Bruchez, M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A. P. Alivisatos, *Science* **1998**, 281, 2013.
- [124] „Innovative Materials in Advanced Energy Technologies“: M. Grätzel, K. Brooks, A. J. McEvoy, *Adv. Sci. Technol.* **1999**, 24, 577.
- [125] M. Templin, A. Franck, A. Du Chesne, H. Leist, Y. Zhang, R. Ulrich, V. Schädler, U. Wiesner, *Science* **1997**, 278, 1795.
- [126] H. Cölfen, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, 22, 219.
- [127] M. Sedlak, M. Antonietti, H. Cölfen, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 247.
- [128] H. Cölfen, M. Antonietti, *Langmuir* **1998**, 14, 582.
- [129] J. M. Marentette, J. Norwig, E. Stöckelmann, W. H. Meyer, G. Wegner, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 647.
- [130] M. Antonietti, M. Breulmann, C. G. Göltner, H. Cölfen, K. K. W. Wong, D. Walsh, S. Mann, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2493.
- [131] M. Öner, J. Norwig, W. H. Meyer, G. Wegner, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 460.
- [132] L. M. Qi, H. Cölfen, M. Antonietti, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 604.
- [133] L. M. Qi, H. Cölfen, M. Antonietti, *Chem. Mater.* **2000**, 12, 2392.
- [134] E. Krämer, Dissertation, Universität Potsdam, **2000**.
- [135] C. G. Göltner, M. Antonietti, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 1.
- [136] C. G. Göltner, S. Henke, M. C. Weißenberger, M. Antonietti, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 613.
- [137] C. G. Göltner, M. C. Weißenberger, *Acta Polym.* **1998**, 49, 704.
- [138] M. C. Weißenberger, C. G. Göltner, M. Antonietti, *Ber. Bunsen-Ges.* **1997**, 101, 1679.
- [139] C. G. Göltner, B. Berton, E. Krämer, M. Antonietti, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 395.
- [140] C. G. Göltner, B. Berton, E. Krämer, M. Antonietti, *Chem. Commun.* **1998**, 2287.

- [141] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 279, 548.
- [142] N. A. Melosh, P. Lipic, F. S. Bates, F. Wudl, G. D. Stucky, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, *Macromolecules* **1999**, 32, 4332.
- [143] P. D. Yang, D. Y. Zhao, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 2033.
- [144] E. Krämer, S. Förster, C. G. Göltner, M. Antonietti, *Langmuir* **1998**, 14, 2027.
- [145] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024.
- [146] P. D. Yang, T. Deng, D. Y. Zhao, P. Y. Feng, D. Pine, B. F. Chmelka, G. M. Whitesides, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 282, 2244.
- [147] P. D. Yang, D. Y. Zhao, D. I. Margolese, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Nature* **1998**, 396, 6707.
- [148] J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 58; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 56.
- [149] G. Subramanian, V. N. Manoharan, J. D. Thorne, D. J. Pine, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 1261.
- [150] P. D. Yang, T. Deng, D. Y. Zhao, P. Y. Feng, D. Pine, B. F. Chmelka, G. M. Whitesides, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 282, 2244.
- [151] P. D. Yang, G. Wirsberger, H. C. Huang, S. R. Cordero, M. D. McGehee, B. Scott, T. Deng, G. M. Whitesides, B. F. Chmelka, S. K. Buratto, G. D. Stucky, *Science* **2000**, 287, 465.
- [152] J. P. Kennedy, S. Midha, A. Gadkari, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1991**, A28, 209.
- [153] J. P. Kennedy, G. C. Richard, *Macromolecules* **1993**, 26, 567.
- [154] T. Kyu, J. P. Kennedy, G. C. Richard, *Macromolecules* **1993**, 26, 572.
- [155] J. P. Kennedy, M. J. Askew, G. C. Richard, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1993**, 4, 1.
- [156] D. Chen, J. P. Kennedy, A. J. Allen, *J. Macromol. Sci. A* **1988**, 25, 389.
- [157] D. Chen, J. P. Kennedy, M. M. Kory, D. L. Ely, *J. Biomed. Mater. Res.* **1989**, 23, 1327.
- [158] „Polymeric Drugs and Delivery Systems“: B. Ivan, J. P. Kennedy, P. W. Mackey, *ACS Symp. Ser.* **1991**, 469, 203.
- [159] B. Keszler, J. P. Kennedy, N. P. Ziats, M. R. Brunstedts, S. Stack, J. K. Yun, J. M. Anderson, *Polym. Bull.* **1992**, 29, 681.
- [160] T. Yamaoka, Y. Takahashi, T. Ohta, M. Miyamoto, A. Murakami, Y. Kimura, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, 37, 1513.
- [161] C. W. Lee, Y. Kimura, *Kobunshi Ronbunshu* **1995**, 52, 692.
- [162] S. C. Schmidt, M. A. Hillmyer, *Macromolecules* **1999**, 32, 4794.
- [163] M. Svensson, K. Berggren, A. Veide, F. Tjerneld, *J. Chromatogr.* **1999**, 839, 71.
- [164] H. Tani, A. Matsuda, T. Kamidate, H. Watanabe, *Anal. Sci.* **1997**, 13, 925.
- [165] M. Svensson, F. Joabsson, P. Linse, F. Tjerneld, *J. Chromatogr.* **1997**, 761, 91.
- [166] C. H. Wu, T. B. Liu, B. Chu, *J. Non-Cryst. Solids* **1998**, 235, 605.
- [167] C. H. Wu, T. B. Liu, B. J. Chu, D. K. Schneider, V. Graziano, *Macromolecules* **1997**, 30, 4574.
- [168] R. L. Rill, Y. Liu, B. A. Ramey, D. H. Vanwinkle, B. R. Locke, *Chromatographia* **1999**, 49, S65 (Suppl. 1).
- [169] Y. J. Liu, B. R. Locke, D. H. Vanwinkle, R. L. Rill, *J. Chromatogr.* **1998**, 817, 367.
- [170] C. H. Wu, T. B. Liu, B. Chu, *Electrophoresis* **1998**, 19, 231.
- [171] R. L. Rill, B. R. Locke, Y. J. Liu, D. H. Vanwinkle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 1534.
- [172] H. Ringsdorf, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 8, 1010.
- [173] M. J. Lawrence, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 417.
- [174] G. S. Kwon, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1998**, 15, 481.
- [175] J. H. Bader, H. Ringsdorf, B. Schmidt, *Angew. Makromol. Chem.* **1984**, 123, 457.
- [176] M. K. Pratten, J. B. Lloyd, G. Hurlpel, H. Ringsdorf, *Makromol. Chem.* **1985**, 186, 725.
- [177] M. Yokoyama, S. Inoue, K. Kataoka, N. Yui, Y. Sakurai, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1987**, 8, 431.
- [178] S. Cammas, N. Nagasaki, K. Kataoka, *Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 226.
- [179] S. Cammas, K. Kataoka, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, 196, 1899.
- [180] M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, S. Inoue, *J. Controlled Release* **1990**, 11, 269.
- [181] M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, H. Ekimoto, C. Shibasaki, K. Kataoka, *Cancer Res.* **1991**, 51, 3229.
- [182] M. Yokoyama, S. Inoue, K. Kataoka, N. Yui, T. Okano, Y. Sakurai, *Makromol. Chem.* **1989**, 190, 2041.
- [183] M. Yokoyama, G. S. Kwon, T. Okano, Y. Sakurai, T. Seto, K. Kataoka, *Bioconjugate Chem.* **1992**, 3, 295.
- [184] K. Kataoka, G. S. Kwon, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai in *Macromolecules* (Hrsg.: J. Kahovec), VSP, Zeist, **1992**, S. 267.
- [185] G. S. Kwon, M. Naito, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, *Pharm. Res.* **1995**, 12, 192.
- [186] „Solvents and Self-Organization of Polymers“: K. Kataoka, *NATO ASI Ser. Ser. E* **1996**, 327.
- [187] E. V. Batrakova, T. Y. Dorodnych, E. Y. Klinskii, E. N. Kliushnenkova, O. B. Shemchukova, O. N. Goncharova, S. A. Arjakov, V. Y. Alakhov, A. V. Kabanov, *Br. J. Cancer* **1996**, 74, 1545.
- [188] N. Y. Rapoport, J. N. Herron, W. G. Pitt, L. Pitina, *J. Controlled Release* **1999**, 58, 153.
- [189] N. Munshi, N. Rapoport, W. G. Pitt, *Cancer Lett.* **1997**, 118, 13.
- [190] N. S. Melik-Nubarov, O. O. Pomaz, T. Y. Dorodnych, G. A. Badun, A. L. Ksenofontov, O. B. Schemchukova, S. A. Arzhakov, *FEBS Lett.* **1999**, 446, 194.
- [191] H. Ahrens, T. R. Baekmark, R. Merkel, J. Schmitt, K. Graf, R. Raiteri, C. A. Helm, *ChemPhysChem*, eingereicht.
- [192] R. Paradis, C. Noel, M. Page, *Int. J. Oncol.* **1994**, 5, 1305.
- [193] V. Y. Alakhov, E. Y. Moskaleva, E. V. Batrakova, A. V. Kabanov, *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 209.
- [194] D. W. Miller, E. V. Batrakova, A. V. Kabanov, *Pharm. Res.* **1999**, 16, 396.
- [195] A. V. Kabanov, *J. Controlled Release* **1992**, 22, 141.
- [196] E. V. Batrakova, H. Y. Han, D. W. Miller, A. V. Kabanov, *Pharm. Res.* **1998**, 15, 1525.
- [197] D. M. Faulkner, S. T. Sutton, J. D. Hesford, B. C. Faulkner, D. A. Major, T. B. Hellewell, M. M. Laughon, G. T. Rodeheaver, R. F. Edlich, *Am. J. Emergency Med.* **1997**, 15, 20.
- [198] F. A. Mohamed, *STP Pharma Sci.* **1995**, 5, 456.
- [199] J. M. Barichello, M. Morishita, K. Takayama, Y. Chiba, S. Tokiwa, T. Nagai, *Int. J. Pharm.* **1999**, 183, 125.
- [200] M. K. Yeh, S. S. Davis, A. G. A. Coombes, *Pharm. Res.* **1996**, 13, 1693.
- [201] J. M. Barichello, M. Morishita, K. Takayama, T. Nagai, *Int. J. Pharm.* **1999**, 184, 189.
- [202] M. K. Yeh, S. S. Davis, A. G. A. Coombes, *Pharm. Res.* **1996**, 13, 1693.
- [203] M. L. Cole, T. L. Whateley, *J. Colloid Interface Sci.* **1996**, 180, 421.
- [204] M. L. Cole, T. L. Whateley, *J. Colloid Interface Sci.* **1995**, 175, 281.
- [205] L. Bromberg, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, 37, 4267.
- [206] L. Bromberg, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 10736.
- [207] L. Bromberg, D. P. Barr, *Macromolecules* **1999**, 32, 3649.
- [208] S. A. Barker, A. K. Chopra, B. W. Hatt, P. J. Somers, *Carbohydr. Res.* **1973**, 26, 33.
- [209] L. Bromberg, L. Salvati, *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 678.
- [210] V. A. Kabanov, A. V. Kabanov, *Macromol. Symp.* **1995**, 98, 601.
- [211] A. V. Kabanov, T. K. Bronich, V. A. Kabanov, K. Yu, A. Eisenberg, *Macromolecules* **1996**, 29, 6797.
- [212] T. K. Bronich, A. V. Kabanov, V. A. Kabanov, K. Yu, A. Eisenberg, *Macromolecules* **1997**, 30, 3519.
- [213] A. V. Kabanov, V. A. Kabanov, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1998**, 30, 49.
- [214] Spermin = H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>.
- [215] A. V. Kabanov, S. V. Vinogradov, Y. G. Suzdaltseva, V. Y. Alakhov, *Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 639.
- [216] I. Astafieva, I. Maksimova, E. Lukanidin, V. Alakhov, A. Kabanov, *FEBS Lett.* **1996**, 389, 278.
- [217] F. Liu, J. P. Yang, L. Huang, D. X. Liu, *Pharm. Res.* **1996**, 13, 1642.
- [218] P. Fromherz, *Ber. Bunsen-Ges.* **1996**, 100, 1093.
- [219] P. Fromherz, *Die Technik auf dem Weg zur Seele. Forschungen an der Schnittstelle Gehirn/Computer*, Rowohlt, Hamburg, **1996**.
- [220] Siehe z.B. Informationsseite des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (www.nanonet.de), *Virtual Journal of Nanoscale Science & Technology* (www.vjnano.org), *Nanostructure Science and Technology* (www.itri.loyola.edu/nano).